

一种抗新冠药物组合物及其制备方法

技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种抗新冠药物组合物及其制备方法。

背景技术

冠状病毒是具有病毒包膜的单链正链 RNA 病毒家族，属于嵌套病毒目。冠状病毒家族包含许多动物物种的病原体，包括人类、马、牛、猪、鸟、猫和猴子，并且已经为人所知超过六十年。例如，1949 年报道了鼠类冠状病毒原型毒株 JHM 的分离。冠状病毒是一种常见病毒，通常会导致人类轻度至中度上呼吸道疾病，并因其包膜表面的冠状尖刺而得名。2003 年的 SARS 大流行导致 SARS-CoV-1 的出现，这是一种引起严重呼吸道感染的病原体。随后冠状病毒研究的激增导致发现了另外两种具有轻微致病性的人类冠状病毒，即 HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1。2012 年出现的 MERS-CoV 是该组中的一个成员，它是一种引起严重呼吸道感染的病原体。尽管 SARS-CoV-1 和 MERS-CoV 是高度致命的病原体，但与 SARS-CoV-2 相比，它们造成的公共卫生、社会和经济损失微不足道。SARS-CoV-2 是一种新出现的人类 CoV 病原体，可导致 COVID-19。其导致了仅次于 1918 年流感大流行的 COVID-19 大流行，已在全球范围内造成灾难性影响。截至 2023 年 4 月，全球 COVID-19 病例总数已超过 6.8 亿，死亡人数超过 685 万。为了减轻 COVID-19 对公共卫生、社会和经济的灾难性损害，找到及时的治疗方案至关重要。

冠状病毒是有包膜的正义单链 RNA 病毒。CoV 的基因组 RNA 具有 5'-cap 结构和 3'-poly-A 尾巴，至少包含 6 个开放阅读框(ORF)。第一个 ORF(ORF 1a/b)直接翻译两种多蛋白：pp1a 和 pp1ab。这些多蛋白被 3C 样蛋白酶(3CLpro)（也称为主要蛋白酶 (Mpro)）加工成 16 种非结构蛋白。这些非结构蛋白参与产生编码四种结构蛋白的亚基因组 RNA，即包膜蛋白、膜蛋白、刺突蛋白和核衣壳蛋白，以及其他辅助蛋白。因此，据了解，3C 样蛋白酶在冠状病毒生命周期中具有关键作用。

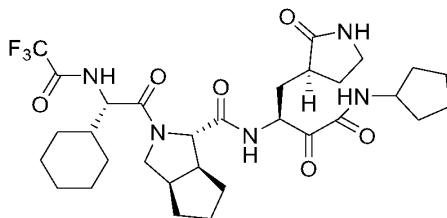
3C 样蛋白酶是一种半胱氨酸蛋白酶，参与前体多蛋白内的大多数切割。活性 3C 样蛋白酶是一种包含两个原聚体的同型二聚体，具有位于结构域 I 和 II 之间的 Cys-His 二元体。3C 样蛋白酶在冠状病毒中是保守的，并且 3C 样蛋白酶的底物在不同冠状病毒中具有几个共同特征。由于 3C 样蛋白酶没有人类同系物，因此它是一个理想的抗病毒靶点。

Paxlovid 是辉瑞公司开发的一款口服抗新冠病毒药物，由 300mg(2 片 150mg)奈玛特韦和 1 片 100mg 利托那韦组成。Paxlovid 上市药品说明书公开了奈玛特韦片由奈玛特韦、微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸富马酸钠、羟丙甲纤维素等组成。

来瑞特韦片（商品名：乐睿灵）是广东众生睿创生物科技有限公司开发的一款口服抗新

冠病毒药物，其是一款无需联合利托那韦使用的 3C 样蛋白酶抑制剂，目前已在中国上市。

中国专利 ZL202211095326.8 公开了一系列酮酰胺衍生物，如式 I 化合物，其具有较好的抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性。



式 I

中国专利 ZL202211095326.8 虽然公开了该系列酮酰胺化合物的体外试验，证明了其具有较强的抗新冠病毒作用以及较好的药代动力学，但是，对于该化合物以及其药学上可接受的盐，目前仅有相关活性研究，还没有以上述化合物作为活性成分的药物组合物或药物制剂的报道，因此，对于上述化合物的进一步研究和应用迫在眉睫。

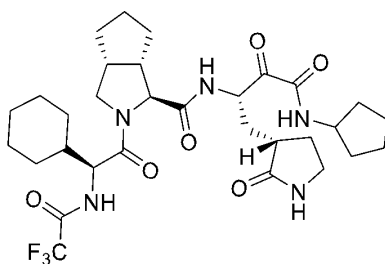
发明内容

本发明所要解决的技术问题是克服现有技术中的不足，提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法。

为达到上述目的，本发明通过对现有的制剂处方和工艺进行大量试验研究和改进，从而提出了本发明包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，具有较好的制剂工艺制备可行性及较高的稳定性，可以口服给药治疗新冠病毒，其制备方法操作简便，适合工业化生产。

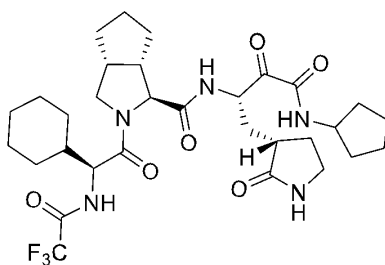
本发明的具体技术方案如下：一种药物组合物，包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐及辅料，所述辅料包括填充剂、粘合剂、助流剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种，所述填充剂为乳糖、无水乳糖、微晶纤维素、甘露醇或淀粉中的一种或多种，粘合剂为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羟乙纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯醇中的一种或多种，助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉或微粉硅胶中的一种或多种，崩解剂为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠或交联聚维酮中的一种或多种，润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂富马酸钠中的一种或多种，所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.0-2.5，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.01-0.05，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.01-0.03，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.10-0.30，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.01-0.10。

如无特殊说明，根据本发明的全文描述中，所述式 I 化合物的质量是指式 I 化合物本身的质量或者式 I 化合物的药物组合物中式 I 化合物的质量。



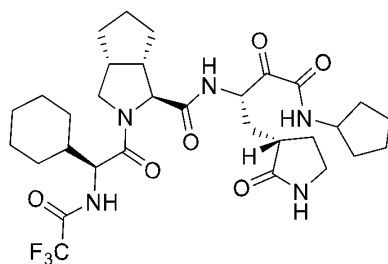
式 I

或者，本发明提供一种药物组合物，包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和辅料，所述辅料包括填充剂、粘合剂、助流剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种；所述填充剂为乳糖、无水乳糖、微晶纤维素、甘露醇或淀粉中的一种或多种，粘合剂为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羟乙纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯醇中的一种或多种，助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉或微粉硅胶中的一种或多种，崩解剂为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠或交联聚维酮中的一种或多种，润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂富马酸钠中的一种或多种，所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.0-2.5，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.01-0.05，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.01-0.03，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.10-0.30，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.01-0.10，所述药物组合物的水分含量不超过 5.0%。



式 I

或者，本发明提供一种药物组合物，其特征在于，包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和辅料，所述辅料包括填充剂、粘合剂、助流剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种，所述填充剂为乳糖、无水乳糖、微晶纤维素、甘露醇或淀粉中的一种或多种，粘合剂为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羟乙纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯醇中的一种或多种，助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉或微粉硅胶中的一种或多种，崩解剂为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠或交联聚维酮中的一种或多种，润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂富马酸钠中的一种或多种，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0%以上。



I

本发明提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法，其效果通过结合原料的理化性质及辅料相容性试验结果，选择合适的制剂辅料实现。处方种类和/或用量对制剂工艺以及制剂质量存在重要影响。本发明使用的辅料包括填充剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。根据本发明向含有式 I 化合物的药物组合物中引入填充剂，所述填充剂包括乳糖、无水乳糖、微晶纤维素、甘露醇或淀粉中的一种或多种，优选为乳糖和微晶纤维素的混合物，其可以保证式 I 化合物口服制剂达到制作固体剂型的质量或体积标准。根据本发明向含有式 I 化合物的药物组合物中引入粘合剂，所述粘合剂包括羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羟乙纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯醇中的一种或多种，优选为羟丙甲纤维素；其可将原辅料粘合；且当粘合剂为羟丙甲纤维素时，由于羟丙甲纤维素具有表面活性，有助于提高药物的溶出。根据本发明向含有式 I 化合物的药物组合物中引入助流剂，所述助流剂包括胶态二氧化硅、滑石粉或微粉硅胶中的一种或多种，优选为胶态二氧化硅；其可减少黏冲及降低颗粒与颗粒、药片与模孔壁之间的摩擦力，改善颗粒的流动性，使片面光滑美观。根据本发明向含有式 I 化合物的药物组合物中引入崩解剂，所述崩解剂包括低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠或交联聚维酮中的一种或多种，优选为交联羧甲基纤维素钠；其可使片剂在胃肠液中迅速碎裂成细小颗粒的物质，从而使功能成分迅速溶解吸收，发挥作用，当崩解剂为交联羧甲基纤维素钠时，不管使用内加法还是外加法，片剂的脆度不受影响。根据本发明向含有式 I 化合物的药物组合物中引入润滑剂，所述润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂富马酸钠中的一种或多种，优选为硬脂酸镁，可使压片时压力分布均匀，并使片剂的密度均匀。

本发明还提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法，其效果可通过控制制剂辅料的用量实现。具体的，辅料用量的增多有利于增加可压性以及降低粘冲的可能性，但辅料用量的增多会导致药片重量偏大，不利于患者服用，且对制剂的性能造成额外的负面影响，如崩解剂用量过大会引起片剂过度润滑，延缓溶出。如无特别说明，本发明制剂处方中的有效成分用量均以式 I 化合物计（折干折纯），当选择了对应的辅料时，该辅料的用量为：式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.0-2.5，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.01-0.05，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.01-0.03，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.10-0.30，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.01-0.10。优选的，当选择了对应的辅料时，该辅料的用量为：所述式 I 化

合物与填充剂的质量比为 1:1.5-2.0, 式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.02-0.04, 式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.012-0.020, 式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.15-0.25, 式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.02-0.06。前述优选的比例范围内, 任意一个小范围也可以达到同样技术效果, 如前述一个优选的润滑剂比例范围可为 1:0.02-0.05, 更优选的, 当选择了对应的辅料时, 该辅料的用量为: 所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.75, 式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.03, 式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.015, 式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.18 或 1:0.24, 式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.03 或 1:0.06。

由于口服制剂只有在体内溶出时其中的药物活性成分才能被机体吸收, 因此一种口服制剂在被制备出来后需进行体内外溶出度试验。药物体内外溶出特性存在一定相关性, 从药物的体外溶出特性可反映出制剂在体内的溶出行为, 因此通过区分力较强的溶出度检测方法能够客观评价制剂的制备质量, 并从原料药的理化性质、制备处方和制备工艺等方面区分药物制剂的质量差异, 提高药物的安全性以及临床有效性。片剂等口服给药用药物组合物中, 药效成分的溶出性对其有效性和安全性会带来显著的影响, 在各国制定了关于溶出性的标准。例如, 在中国、日本、美国和欧洲各国的药典中都记载了溶出试验的方法, 在该溶出试验中, 使用了各种溶出试验液(以下, 也称为试验液或溶出液)。这些溶出试验液被调整为 pH 1-8 的范围。例如, 作为各国的药典等中记载的溶出试验液, 中国药典(2020 版, 第四部, 0931)示出了缓冲液中溶出量, 0.2mol/L 磷酸钠溶液 250ml (必要时用 2mol/L 盐酸溶液或 2mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8), 日本药典测定方法示出了强酸性的溶出试验液(例如, 日本药典记载的第 1 液、0.1 N 盐酸水溶液等)、pH 3-5 的溶出试验液(例如, 乙酸-乙酸钠缓冲液、McIlvaine 缓冲液等)以及 pH 6.8 的溶出试验液(例如, 日本药典记载的第 2 液、pH 6.8 的磷酸盐缓冲液等)以及水等。对口服制剂有如下要求: 在使用这些溶出试验液进行溶出试验时, 其溶出性良好。目前各国药典虽公开了相近的溶出介质, 但针对特定的组合物, 并未公开其溶出时间以及相对应的溶出度。

本发明提供一种抗新冠的药物组合物, 在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下, 在 60min 时溶出度达到 70.0%以上; 进一步的, 在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下, 在 15min 时溶出度达到 43.0%以上; 再进一步的, 在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下, 在 30min 时溶出度达到 60.0%以上。且在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液该条件下, 对制剂成品具有一定的质量区分力。

这些溶出试验液可利用各国的药典等中记载的方法来制备。在溶出试验液为缓冲液的情况下, 这些溶出试验液的 pH 优选在各溶出试验液所规定的 pH 的 ± 0.05 以内。

本说明书中, 溶出试验可依照溶出度与释放度测定法(中国药典 2020 年版四部通则 0931 第二法)测定。以 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液(取 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液 250ml 与 0.2mol/L 氢氧化钠溶液 112ml 混合后, 再加水稀释至 1000ml, 混匀)900ml 为溶出介质, 转速为每分

钟 75 转，依法操作，经一定时间取样。

本发明还提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法，其效果进一步可通过控制水分含量实现。其中，发明人惊奇的发现，水分不仅在制剂工艺过程中对制剂质量产生影响，如影响片剂的成型，还会进一步影响制剂的性能，如溶出。具体的，由于式 I 化合物自身的性质，其在水分含量过高的情况下，储存过程中，内部逐渐出现“板结”现象，进而影响制剂的溶出以及长期储存的稳定性，但在中国、美国、日本和英国药典中，对片剂中水分含量均未做要求。因此，本发明的组合物，对于水分含量的控制较普通制剂更为苛刻，具体的，其水分含量不超过 5.0%，优选的，组合物的水分含量为 1.0%至 5.0%，更优选为 3.0%至 5.0%。在此条件下，本发明包含式 I 化合物的组合物在长期储存条件下或在 40°C/75%相对湿度的加速储存条件下非常稳定，例如，当将根据本发明的组合物在 40°C $\pm$ 2°C和 75%RH $\pm$ 5%RH 的条件下储存 3 个月时，该组合物的溶出变化较小。

如本文所使用的，“水分含量”是指组合物中存在的水分总量。这不仅包括作为原料、可能存在的任何一种赋形剂和/或可能存在的任何包衣的非结合水或“水分”，还包括作为原料、可能存在的任何一种赋形剂和/或可能存在的任何包衣的晶体结构的一部分的结合水。本领域中的技术人员可以通过卡尔·费休技术(Karl Fischer technique)容易地确定水含量百分比。另外，当计算根据本发明的组合物水含量时，对于根据本发明的组合物来说，其水分含量将总是不超过 5.0%。

本发明可使用水分测定法(中国药典 2020 年版四部通则 0832 第一法(费休氏法))对本发明的组合物进行水含量测定。本发明提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法，该效果可进一步通过特定的制剂技术实现。针对原辅料的自身性质，选择特定的制剂技术，可有利于获得制剂质量优秀的制剂，进一步获得稳定性佳的制剂。本发明采用非湿法制粒制剂技术，指代不采用湿法制粒工艺的制剂方法，包括干法制粒、流化床一步制粒和粉末直压等。由于式 I 化合物存在湿热敏感特性，因此采用非湿法制粒制剂技术，优选为干法制粒，可避免湿法制粒过程中加入制粒液以及制粒后的干燥过程导致原料药不稳定，杂质增加。

本发明提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法，其效果可进一步通过式 I 化合物原料药粒径的控制实现。原料药的粒径大小可能会影响制剂工艺可行性及产品溶出，并最终影响体内溶出，因此需对原料药粒度分布进行研究并加以控制。一般情况下，随着粒径的减小，其粒度细微均匀，比表面积增大，孔隙率增加，吸附性增强，溶解性增强，亲和力变大，化学反应速率增加，改善了药物的溶出度。粒径过大，则不利于与辅料之间的混合，制剂混合均匀度较差，且影响后续释放。因此，原料药合适的粒径大小，不仅可使原辅料之间混合均匀，利于制剂的形成，还可改善其溶出性能。当式 I 化合物的粒径同时满足 $D_{10} \leq 8\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 25\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 160\mu\text{m}$ 时，干法制粒后干颗粒的粒径分布无显著影响，所得制剂在各溶出介质(pH1.0、pH4.5、pH6.8 和纯化水)中的溶出曲线无显著影响。优选的，所述式 I 化合物

的粒径为 $D_{10} \leq 5\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 20\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 150\mu\text{m}$ ，更优选的，式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ 。

本发明提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法，其效果可进一步通过特定的晶型，即式 I 化合物的晶型实现，进一步的，式 I 化合物的晶型可以优化所得制剂的溶出性能，使其在临床治疗的使用中发挥更好治疗效果。固体口服制剂的质量和疗效取决于活性药物成分的选择、处方设计以及药物制剂生产过程。然而，药物制剂生产过程中的加工诱生相变难以预测和控制。许多药物存在多晶型现象，不同晶型可能具有不同的晶癖、熔点、密度、稳定性、溶解度、溶出速率等理化性质，以及不同的松密度、流动性、可压性等粉体学性质。因此，药物的晶型可能会影响制剂的生产过程与制剂的体内药物效果。优选的，本发明使用的式 I 化合物的晶型为该化合物的无定型形式，所述无定型形式性质稳定，溶解性好，溶出度高，适合用于制剂的开发。具体的，该无定型形式的 X-射线粉末衍射图谱中没有尖锐的衍射峰，进一步的，该无定型形式的 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 角为 5° 至 15° 和 15° 至 25° 之间具有两个特征峰，进一步的，该无定型形式的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

本发明提供一种抗新冠的药物组合物及其制备方法，该效果可通过控制填充剂乳糖和微晶纤维素的质量比实现，进一步的，控制填充剂乳糖和微晶纤维素的质量比可以优化所得制剂的溶出性能，使其在临床治疗的使用中发挥更好治疗效果。根据原料的理化性质及辅料相容性试验结果，选择乳糖和微晶纤维素混合物作为填充剂。微晶纤维素的用量过大，溶出过程中会出现“压底”现象，即溶出后期微晶堆积于溶出杯底部，导致药物释放不完全，对药物溶出造成不利影响。为保证所得制剂的制备可行性及性能，乳糖和微晶纤维素的质量比为 1:0.5-5，优选的，所述乳糖和微晶纤维素的质量比为 1:0.6-3，前述优选的比例范围内，任意一个小范围也可以达到同样技术效果，如一个优选的填充剂比例范围可为 1:1-3，更优选的，所述乳糖和微晶纤维素的质量比为 1:0.69、1:0.98 或 1:2。

本发明提供一种抗新冠的药物组合物，其制剂压片性能基本可根据上述处方组成达成，虽然偶然极少数片剂出现松片裂片现象，但也属于合理生产误差范围之内。为了进一步减少误差，本发明进一步可通过控制崩解剂和润滑剂在制备过程中的加入方式以及用量实现，进一步的，崩解剂和润滑剂在制备过程中的加入方式以及用量可以优化所得制剂的溶出性能，使其在临床治疗的使用中发挥更好治疗效果。崩解剂内加，崩解作用起自颗粒的内部，使颗粒全部崩解，由于崩解剂包于颗粒内，与水接触较迟缓，且崩解剂在制粒过程中已接触温和热，因此，崩解作用较弱。崩解剂外加，崩解速度较快，但其崩解作用主要发生在颗粒与颗粒之间，崩解后往往呈颗粒状态而不呈细粉状。采用润滑剂内外加法，可保证分离颗粒之间流动性的同时，改善聚合物与加工设备的热金属表面的摩擦，保证片剂的压片质量。

对于本技术的药物组合物，崩解剂在制备过程中采用内外加法，润滑剂在制备过程中采用内外加法。崩解剂在制备过程中采用内外加法时，内加崩解剂和外加崩解剂的质量比为

1:0.5-3, 药物溶出性能较好, 制剂的颗粒(片)之间各项质量属性(颗粒粒度、休止角、松密度、振实密度)相比无明显差异, 溶出速率无明显差异, 优选的, 内加崩解剂和外加崩解剂的质量比为 1:0.8-2, 更优选的, 内加崩解剂和外加崩解剂的质量比为 1:1。润滑剂在制备过程中采用内外加法时, 内加润滑剂和外加润滑剂的质量比为 1:0.5-3, 同样, 药物溶出性能较好, 制剂的颗粒(片)之间各项质量属性(颗粒粒度、休止角、松密度、振实密度)相比无明显差异, 溶出速率无明显差异, 优选的, 内加润滑剂和外加润滑剂的质量比为 1:0.8-2, 更优选的, 内加润滑剂和外加润滑剂的质量比为 1:1。

根据制剂实际生产情况, 本领域的技术人员公知, 辅料间质量比允许存在一定误差范围, 本发明中所述质量比误差范围可为 $\pm 0.5\%$ 。

本发明还提供了以下组合物, 包含以下组分, 该处方为本发明优选的技术方案, 同时解决了式 I 化合物制剂稳定性, 制剂工艺(粘冲等)和溶出相关问题, 所得制剂质量优秀, 无粘冲松片裂片等情况, 溶出性能好, 稳定性佳, 符合药用的效果。

一种药物组合物, 包含以下组分,

名称	式 I 化合物:辅料(mg/mg)	用量 mg/片
式 I 化合物	-	200.0
乳糖	1:0.582	116.4
微晶纤维素	1:1.163	232.6
羟丙甲纤维素	1:0.03	6.0
胶态二氧化硅	1:0.015	3.0
交联羧甲基纤维素钠(内加)	1:0.09	18.0
硬脂酸镁(内加)	1:0.015	3.0
交联羧甲基纤维素钠(外加)	1:0.09	18.0
硬脂酸镁(外加)	1:0.015	3.0

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$, 所述式 I 化合物为无定型形式。

一种药物组合物, 包含以下组分,

名称	式 I 化合物:辅料(mg/mg)	用量 mg/片
式 I 化合物	-	200.0
乳糖	1:0.884	176.8

微晶纤维素	1:0.866	173.2
羟丙甲纤维素	1:0.03	6.0
胶态二氧化硅	1:0.015	3.0
交联羧甲基纤维素钠（内加）	1:0.09	18.0
硬脂酸镁（内加）	1:0.015	3.0
交联羧甲基纤维素钠（外加）	1:0.09	18.0
硬脂酸镁（外加）	1:0.015	3.0

，所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式。

一种药物组合物，包含以下组分，

名称	式 I 化合物:辅料(mg/mg)	用量 mg/片
式 I 化合物	-	200.0
乳糖	1:1.032	206.4
微晶纤维素	1:0.713	142.6
羟丙甲纤维素	1:0.03	6.0
胶态二氧化硅	1:0.015	3.0
交联羧甲基纤维素钠（内加）	1:0.12	24.0
硬脂酸镁（内加）	1:0.03	6.0
交联羧甲基纤维素钠（外加）	1:0.12	24.0
硬脂酸镁（外加）	1:0.03	6.0

，所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	0.582

微晶纤维素	1.163
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.09
硬脂酸镁（内加）	0.015
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.09
硬脂酸镁（外加）	0.015

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物的水分含量为 3.0%至 5.0%。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	0.884
微晶纤维素	0.866
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.09
硬脂酸镁（内加）	0.015
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.09
硬脂酸镁（外加）	0.015

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物的水分含量为 3.0%至 5.0%。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	1.032
微晶纤维素	0.713
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015

交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.12
硬脂酸镁（内加）	0.03
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.12
硬脂酸镁（外加）	0.03

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物的水分含量为 3.0%至 5.0%。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	0.582
微晶纤维素	1.163
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.09
硬脂酸镁（内加）	0.015
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.09
硬脂酸镁（外加）	0.015

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0%以上。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	0.884
微晶纤维素	0.866
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.09
硬脂酸镁（内加）	0.015

交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.09
硬脂酸镁（外加）	0.015

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0%以上。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	1.032
微晶纤维素	0.713
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.12
硬脂酸镁（内加）	0.03
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.12
硬脂酸镁（外加）	0.03

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0%以上。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	0.582
微晶纤维素	1.163
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.09
硬脂酸镁（内加）	0.015
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.09
硬脂酸镁（外加）	0.015

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0% 以上。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	0.884
微晶纤维素	0.866
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.09
硬脂酸镁（内加）	0.015
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.09
硬脂酸镁（外加）	0.015

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0% 以上。

进一步的，一种药物组合物，包含以下组分，

名称	质量（份）
式 I 化合物	1
乳糖	1.032
微晶纤维素	0.713
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠（内加）	0.12
硬脂酸镁（内加）	0.03
交联羧甲基纤维素钠（外加）	0.12
硬脂酸镁（外加）	0.03

所述式 I 化合物的粒径为 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出

度达到 70.0%以上。

本发明的第二个目的在于提供一种药物组合物的制备方法，所述制备方法为非湿法制粒制剂技术。

本发明的第三个目的在于提供了一种药用片剂，所述药用片剂包括片芯和包覆于片芯外的包衣，所述片芯由本发明的药物组合物组成。

根据包衣材料的不同，可将包衣的片剂主要分为糖衣片、薄膜衣片、肠溶衣片。本发明中，所述包衣为已知不会对最终制剂的溶出度有负面影响的合适包衣，优选为胃溶型薄膜包衣。通过薄膜包衣可以使片芯具备密封包衣，以达到保护患者、临床人员以及阻挡片芯与空气、水分的接触，减少药物发生降解的机会。

合适的薄膜包衣材料包括成膜剂，例如成膜聚合物。优选的，薄膜包衣材料还包括另外的组分，例如，增塑剂、着色剂、助分散剂和遮光剂。可以使用增塑剂来改进薄膜包衣的薄膜柔性和耐久性以及粘附特性。优选的成膜聚合物选自成膜乙烯基聚合物(例如聚乙烯醇)、成膜丙烯酸聚合物(例如甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)、水溶性纤维素醚(例如羟丙甲纤维素)等中的一种或多种。优选的增塑剂选自甘油、乙酰化的甘油单酯、柠檬酸酯、丙二醇、聚乙二醇、三酸甘油酯或邻苯二甲酸酯。适合的遮光剂和着色剂包括例如二氧化钛、黄氧化铁、黑氧化铁和诱惑红铝色淀。适合的助分散剂包括例如滑石粉。

合适的薄膜包衣材料可为浓缩物，在喷涂至片芯之前用水或有机溶剂配制包衣液。本发明中，所用的包衣材料为药用薄膜包衣预混剂(胃溶型)(欧巴代 85F64732-CN 粉红色)，配制成固含量为 15%的包衣液喷涂至片芯。其中，包衣的质量为片芯质量的 0.5%-10%，优选为 1%-6%，更优选为 3%。

本发明中，式 I 化合物片剂的规格为 100mg-300mg，例如 100mg、150mg、200mg、250mg、300mg，优选为 150mg-250mg，更优选为 200mg。

根据本发明还提供上述药用片剂的制备方法，具体而言，包括如下步骤：

1) 将处方量的式 I 化合物、乳糖，整粒过筛，再将处方量的羟丙甲纤维素、交联羧甲纤维素钠(内加)及胶态二氧化硅混合后过筛，最后将处方量的微晶纤维素过筛，筛网规格： $\Phi 1.0\text{mm}$ ，整粒频率 8Hz，

过筛后的物料进行预混合 1，预混合转速为 10rpm，预混合时间为 15min，得预混合物 1，

预混合 1 结束后，加入硬脂酸镁(内加)进行预混合 2，预混合转速 10rpm，预混合时间为 5min，得预混合物 2。

2) 将预混合物 2 投入干法制粒机中进行干法制粒，料斗加料转速为 5-10rpm，螺杆进料转速为 10-20rpm，压轮转速为 13-23rpm，液压压力为 60-80bar，压轮间隙为 1.0mm，整粒一筛网规格为 10 目，整粒一转速为 30-80rpm，整粒二筛网规格为 24 目，整粒二转速为 80-180rpm，

经整粒后得干颗粒，干法制粒结束，取样检测干燥失重，不得过 5.0%。

3) 将干颗粒与折算后的交联羧甲纤维素钠(外加)一起转移至混合机，以混合转速 10rpm 进行预总混 5min，得预总混物，加入折算后的硬脂酸镁(外加)与混合机中预总混物以混合转速 10rpm 进行总混，混合 3min，得总混合物，总混结束后，取样进行中间产品检验。

4) 总混颗粒含量检验合格后，冲模规格为 17mm*8.5mm 浅凹冲，按压片速度为 100-180 千片/小时，压片机主压力 8-11kN，控制硬度在 100-180N 进行压片，压片结束，取样进行中间产品检验。

5) 称量薄膜包衣预混剂、纯化水配制包衣液，使用高效包衣机进行包衣，包衣进风温度为 40-66°C，出风温度为 35-55°C，物料温度为 35-55°C，喷液速度为 0.1-0.5kg/min，雾化压力为 1.0-5.0bar，包衣增重范围为 2.0-4.0%，包衣结束后，取样检测外观、包衣增重及干燥失重，不得过 5.0%。

本发明的第四个目的在于提供了所述药用片剂在制备用于预防、缓解或治疗新冠病毒所引起的感染或疾病的产品中的用途，所述新冠病毒包括新冠病毒的未变异型或新冠病毒的变异型，新冠病毒的变异型包括选自新冠病毒 Alpha 变异株，新冠病毒 Beta 变异株，新冠病毒 Gamma 变异株，新冠病毒 Delta 变异株、新冠病毒 Lambda 变异株和/或新冠病毒 Omicron 变异株。感染包括发热、咳嗽、咽痛、肺炎、急性呼吸道感染、严重急性呼吸道感染、低氧性呼吸衰竭及急性呼吸窘迫综合征、脓毒症或脓毒性休克，优选的，疾病包括新型冠状病毒肺炎。

本发明提供的含有式 I 化合物的药物组合物及包含其的片剂制备方法简便，具有制剂工艺制备可行性，制剂属性优秀(无粘冲，裂片等现象)，稳定性良好，溶出性能良好，在 60min 时溶出度达到 70.0%以上，进一步的，长期储存条件下或在加速储存条件下，同样具备优秀的稳定性及溶出性能，溶出性能符合药用标准。

附图说明

图 1 为式 I 化合物无定型的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图；

图 2 为式 I 化合物晶型 I 的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图；

图 3 为实施例 2 和对比例 6 在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液条件下溶出曲线图；

图 4 为实施例 2、6、7 和对比例 5 溶出曲线图。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述。

下面的实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

溶出度测试

照溶出度与释放度测定法（中国药典 2020 年版四部通则 0931 第二法）测定。

溶出条件：以 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液（取 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液 250ml 与 0.2mol/L 氢氧化钠溶液 112ml 混合后，再加水稀释至 1000ml，混匀）900ml 为溶出介质，转速为每分钟 75 转，依法操作，经一定时间取样。

溶出仪：锐拓 RT-612-AT

供试品溶液：取溶出液适量，滤过，弃去初滤液 2ml，取续滤液。

对照品溶液：取市售来瑞特韦片对照品适量，精密称定，加溶剂[无水乙醇-水（80：20）]溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.22mg（0.2g 规格）或 0.11mg（0.1g 规格）的溶液。

色谱条件与系统适用性要求 照高效液相色谱法（中国药典 2020 年版四部通则 0512）测定。

溶剂：无水乙醇-水（80：20）。

供试品溶液：取本品 10 片，精密称定，研细，精密称取细粉适量（约相当于来瑞特韦 200mg），置 100ml 量瓶中，加溶剂适量，超声使溶解，放至室温，用溶剂稀释至刻度，摇匀，以转速为每分钟 8000 转离心 10 分钟，精密量取上清液适量，用溶剂定量稀释制成每 1ml 中约含 0.2mg 的溶液。

对照品溶液：取市售来瑞特韦片对照品适量，精密称定，加溶剂溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 0.2mg 的溶液。

仪器：安捷伦 1260 Infinity II VWD/DAD

色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Waters Xbridge C18，4.6mm×150mm，3.5μm 或效能相当的色谱柱）；以 0.005mol/L 磷酸氢二钾溶液（用 1%磷酸溶液调节 pH 值至 8.4）-甲醇（30：70）为流动相，流速为每分钟 1.0ml；检测波长为 210nm；柱温为 55℃；进样体积 10μl。

系统适用性要求：对照品溶液色谱图中，理论板数按来瑞特韦峰计应不低于 2000。

测定法：精密量取供试品溶液与对照品溶液，分别注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积计算。计算公式：

$$\text{供试品含量}\% = \frac{\frac{\text{对照品称样量} \times (\text{对照品含量} + \text{对照品中异构体含量})}{\text{对照品稀释倍数} \times \text{对照品峰面积}} \times \text{供试品峰面积} \times (100\% - \text{供试品中异构体含量})}{\frac{\text{供试品称样量} \times \text{产品规格}}{\text{供试品稀释倍数} \times \text{平均片重}}} \times 100\%$$

水分测定方法：

1. 仪器与设备

- (1) 水分测定仪: Metrohm 915KF Ti-Touch
- (2) 电子分析天平: 赛多利斯 BCE224I-1CCN

2. 试剂与对照品

- (1) 超纯水/纯化水: 自制
- (2) 无水甲醇, 购自成都科隆化学品有限公司
- (3) 无吡啶-卡尔费休试剂, 购自天津市科密欧化学试剂有限公司

3. 操作步骤

照中国药典 2020 年版第四部通则 0832 水分测定法第一法(费休氏法)操作。费休氏试液标定: 精密称取纯化水约 10mg, 用水分测定仪直接标定 3 次; 供试品测定: 取本品, 研细, 称取细粉约 200mg, 用水分测定仪测定 2 次或以上。

测定结果可以范围值进行表示, 亦可以数次均值表示, 但无论如何, 数次均值均应在该次测试的范围值之内。

式 I 化合物无定型可参考 PCT/CN2023/120437 进行制备与检测;

式 I 化合物晶型 I 可参考 PCT/CN2023/120726 进行制备与检测;

以上式 I 化合物均来源广东众生睿创生物科技有限公司。

通过控制粉碎筛网的尺寸, 获得所需原料药的粒径。

式 I 化合物原料药粒径测试条件如下:

仪器名称: 马尔文激光粒度仪;

仪器型号: Mastersizer 3000;

进样器: 干法;

进样速率: 35%;

分散气压: 2 bar;

测量时间: 5 s。

实施例 1 原辅料相容性实验

选用的辅料为乳糖、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲纤维素钠、硬脂富马酸钠、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素、山嵛酸甘油酯、胶态二氧化硅、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁和薄膜包衣预混剂, 分别与主药按照表 1 的比例混合, 再按照表 1 条件进行放置; 在规定的时间点取样测定, 考察性状、含量、有关物质(总杂)的变化。分析方法采用 HPLC 方法。

表 1 辅料相容性试验结果

组别	考察项目	0 天	60℃（敞口）		室温/92.5%RH（敞口）		光照试验
			5 天	10 天	5 天	10 天	10 天
式 I 化合物原料药	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	100.0	100.5	100.0	101.9	106.7	56.8
	总杂%	0.44	0.50	0.82	0.29	0.32	21.35
式 I 化合物原料药：乳糖=1:5	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	106.7	100.2	100.8	100.9	102.5	47.1
	总杂%	0.59	0.70	0.65	0.55	0.27	27.16
式 I 化合物原料药：微晶纤维素=1:5	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	101.4	101.6	101.1	101.9	102.8	43.6
	总杂%	0.43	0.55	0.98	0.52	0.45	17.17
式 I 化合物原料药：甘露醇=1:5	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	100.1	103.0	101.0	101.6	103.0	48.4
	总杂%	0.43	0.68	1.07	0.57	0.56	26.19
式 I 化合物原料药：羧甲基纤维素钠=1:1	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	99.8	101.0	100.7	101.7	102.5	51.1
	总杂%	0.52	0.77	0.94	0.47	0.48	24.00
式 I 化合物原料药：硬脂富马酸钠=1:1	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	99.1	102.3	100.8	103.6	102.7	65.8
	总杂%	0.34	0.44	0.39	0.36	0.11	8.65

组别	考察项目	0 天	60℃（敞口）		室温/92.5%RH（敞口）		光照试验
			5 天	10 天	5 天	10 天	10 天
式 I 化合物原料 药：泊洛沙姆 188=1:1	性状	白色粉末	褐色半固体	褐色半固体	白色晶体	白色晶体	白色粉末
	含量%	94.3	9.5	13.4	94.5	80.7	53.5
	总杂%	0.29	79.43	71.40	4.93	15.12	22.98
式 I 化合物原料 药：羟丙甲纤维素 =1:1	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	93.5	102.7	100.0	103.5	101.4	61.8
	总杂%	0.42	0.78	0.83	0.32	0.69	17.43
式 I 化合物原料 药：山嵛酸甘油酯 =1:1	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	104.2	98.9	91.8	102.9	102.4	62.5
	总杂%	0.54	1.84	5.26	0.36	0.40	17.80
式 I 化合物原料 药：胶态二氧化硅 =1:1	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	96.9	102.4	101.2	103.1	102.9	52.9
	总杂%	0.44	0.84	1.10	0.52	0.63	22.92
式 I 化合物原料 药：十二烷基硫酸钠=1:1	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色液体	白色粉末
	含量%	98.1	103.5	101.0	93.9	82.5	61.0
	总杂%	0.37	0.68	1.47	7.50	16.26	17.70
式 I 化合物原料 药：硬脂酸镁=2:1	性状	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
	含量%	100.8	101.7	100.6	101.3	101.3	64.0
	总杂%	0.54	0.54	1.03	0.54	0.74	15.73

从上述结果可见，关于性状，高温条件下式 I 化合物原料药与泊洛沙姆 188 放置 5 天、10 天后，二元混合物性状发生变化，外观性状由白色粉末变为褐色半固体；高湿条件下式 I 化合物原料药与泊洛沙姆 188 放置 5 天、10 天后，二元混合物性状发生变化，外观性状由白色粉末变为白色晶体；高湿条件下式 I 化合物原料药与十二烷基硫酸钠放置 10 天后，外观性状由白色粉末变为白色液体，其余式 I 化合物原料药与辅料放置 5 天、10 天后，外观未发生明显变化，均为白色粉末。

关于含量，式 I 化合物原料药与泊洛沙姆 188、山嵛酸甘油酯的二元混合物在高温条件下放置 5 天、10 天含量均明显下降，式 I 化合物原料药与十二烷基硫酸钠的二元混合物在高湿条件下含量明显下降，式 I 化合物原料药与所有辅料在光照条件下含量均明显下降，其它各二元混合物在高温、高湿含量与 0 天相比均无明显变化。

关于有关物质，式 I 化合物原料药与泊洛沙姆 188 在高温条件下总杂明显增加，化合物 I 原料药与泊洛沙姆 188、十二烷基硫酸钠在高湿条件下总杂明显增加式 I 化合物原料药与所有辅料在光照条件下各二元混合物总杂增长，增长趋势与式 I 化合物原料药基本一致。

综上所述，式 I 化合物原料药与乳糖、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲纤维素钠、硬脂富马酸钠、羟丙甲纤维素、胶态二氧化硅以及硬脂酸镁有较好的相容性，均可以应用于制剂处方研究，与泊洛沙姆 188、十二烷基硫酸钠、山嵛酸甘油酯的相容性较差。

实施例 2 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量 (g)
式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	116.4
微晶纤维素	232.6
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠（内加）	18.0
硬脂酸镁（内加）	3.0
交联羧甲纤维素钠（外加）	18.0
硬脂酸镁（外加）	3.0

制备方法：

1) 将处方量的式 I 化合物、乳糖，整粒过筛，再将处方量的羟丙甲纤维素、交联羧甲纤维素钠（内加）及胶态二氧化硅混合后过筛，最后将处方量的微晶纤维素过筛，筛网规格： $\Phi 1.0\text{mm}$ ，整粒频率 8Hz，

过筛后的物料用混合机进行预混合 1，预混合转速为 10rpm，预混合时间为 15min，得预混合物 1，

预混合 1 结束后，加入硬脂酸镁（内加）进行预混合 2，预混合转速 10rpm，预混合时间为 5min，得预混合物 2。

2) 将预混合物 2 投入干法制粒机中进行干法制粒，料斗加料转速为 5-10rpm，螺杆进料转速为 10-20rpm，压轮转速为 13-23rpm，液压压力为 60-80bar，压轮间隙为 1.0mm，整粒一筛网规格为 10 目，整粒一转速为 30-80rpm，整粒二筛网规格为 24 目，整粒二转速为 80-180rpm，经整粒后得干颗粒，干法制粒结束，取样检测干燥失重，不得过 5.0%。

3) 将干颗粒与折算后的交联羧甲纤维素钠（外加）一起转移至混合机，以混合转速 10rpm 进行预总混 5min，得预总混物，加入折算后的硬脂酸镁（外加）与混合机中预总混物以混合转速 10rpm 进行总混，混合 3min，得总混合物，总混结束后，取样进行中间产品检验。

4) 总混颗粒含量检验合格后，冲模规格为 17mm*8.5mm 浅凹冲，按压片速度为 100-180 千片/小时，压片机主压力 8-11kN，控制硬度在 100-180N 进行压片，压片结束，取样进行中间产品检验。

5) 称量薄膜包衣预混剂、纯化水配制包衣液，使用高效包衣机进行包衣，包衣进风温度为 40-66℃，出风温度为 35-55℃，物料温度为 35-55℃，喷液速度为 0.1-0.5kg/min，雾化压力为 1.0-5.0bar，包衣增重范围为 2.0-4.0%，包衣结束后，取样检测外观、包衣增重及干燥失重，不得过 5.0%，通过干燥时间长短控制水分含量为 3.0%至 5.0%。

实施例 3 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量 (g)
式 I 化合物（无定型， $D_{10}\leq 5\mu\text{m}$ 、 $D_{50}\leq 20\mu\text{m}$ 、 $D_{90}\leq 150\mu\text{m}$ ）	200.0
乳糖	83.3
微晶纤维素	416.7
羟丙甲纤维素	10.0
胶态二氧化硅	6.0

交联羧甲基纤维素钠（内加）	15.0
硬脂酸镁（内加）	5.0
交联羧甲基纤维素钠（外加）	45.0
硬脂酸镁（外加）	15.0

制备方法如实施例 2，水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。

实施例 4 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
式 I 化合物（无定型，D10≤8μm、 D50≤25μm、D90≤160μm）	200.0
乳糖	133.3
微晶纤维素	66.7
羟丙甲纤维素	2.0
胶态二氧化硅	2.0
交联羧甲基纤维素钠（内加）	13.3
硬脂酸镁（内加）	1.3
交联羧甲基纤维素钠（外加）	6.7
硬脂酸镁（外加）	0.7

制备方法如实施例 2，水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。

实施例 5 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	116.7
微晶纤维素	233.3
羟丙甲纤维素	6.0

胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲基纤维素钠（内加）	18.0
硬脂酸镁（内加）	3.0
交联羧甲基纤维素钠（外加）	18.0
硬脂酸镁（外加）	6.0

制备方法如实施例 2，水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。

实施例 6 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	176.8
微晶纤维素	173.2
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲基纤维素钠（内加）	18.0
硬脂酸镁（内加）	3.0
交联羧甲基纤维素钠（外加）	18.0
硬脂酸镁（外加）	3.0

制备方法如实施例 2，水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。

实施例 7 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	206.4
微晶纤维素	142.6

羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠（内加）	24.0
硬脂酸镁（内加）	6.0
交联羧甲纤维素钠（外加）	24.0
硬脂酸镁（外加）	6.0

制备方法如实施例 2，水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。

实施例 8 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	350.0
聚维酮	6.0
滑石粉	3.0
羟丙纤维素（低取代）（内加）	18.0
硬脂富马酸钠（内加）	4.8
羟丙纤维素（低取代）（外加）	18.0
硬脂富马酸钠（外加）	4.8

制备方法：

1) 将处方量的式 I 化合物、乳糖，整粒过筛，再将处方量的聚维酮、羟丙纤维素（低取代）（内加）及滑石粉混合后过筛，筛网规格：Φ1.0mm，整粒频率 8Hz，

过筛后的物料用混合机进行预混合 1，预混合转速为 10rpm，预混合时间为 15min，得预混合物 1，

预混合 1 结束后，加入硬脂富马酸钠（内加）进行预混合 2，预混合转速 10rpm，预混合时间为 5min，得预混合物 2。

2) 将预混合物 2 投入干法制粒机中进行干法制粒，料斗加料转速为 5-10rpm，螺杆进料转速为 10-20rpm，压轮转速为 13-23rpm，液压压力为 60-80bar，压轮间隙为 1.0mm，整粒一筛网规格为 10 目，整粒一转速为 30-80rpm，整粒二筛网规格为 24 目，整粒二转速为 80-180rpm，

经整粒后得干颗粒，干法制粒结束，取样检测干燥失重，不得过 5.0%。

3) 将干颗粒与折算后的羟丙纤维素（低取代）（外加）一起转移至混合机，以混合转速 10rpm 进行预总混 5min，得预总混物，加入折算后的硬脂富马酸钠（外加）与混合机中预混物以混合转速 10rpm 进行总混，混合 3min，得总混合物，总混结束后，取样进行中间产品检验。

4) 总混颗粒含量检验合格后，冲模规格为 17mm*8.5mm 浅凹冲，按压片速度为 100-180 千片/小时，压片机主压力 8-11kN，控制硬度在 100-180N 进行压片，压片结束，取样进行中间产品检验。

5) 称量薄膜包衣预混剂、纯化水配制包衣液，使用高效包衣机进行包衣，包衣进风温度为 40-66℃，出风温度为 35-55℃，物料温度为 35-55℃，喷液速度为 0.1-0.5kg/min，雾化压力为 1.0-5.0bar，包衣增重范围为 2.0-4.0%，包衣结束后，取样检测外观、包衣增重及干燥失重，不得过 5.0%，通过干燥时间长短控制水分含量为 3.0%至 5.0%。

实施例 9 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	116.4
微晶纤维素	232.6
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠（内加）	18.0
硬脂酸镁（内加）	3.0
交联羧甲纤维素钠（外加）	18.0
硬脂酸镁（外加）	3.0

制备方法如实施例 2，水分含量进一步控制为 2.0%至 3.0%。

实施例 10 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
----	-------

式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	116.4
微晶纤维素	232.6
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠（内加）	18.0
硬脂酸镁（内加）	3.0
交联羧甲纤维素钠（外加）	18.0
硬脂酸镁（外加）	3.0

制备方法如实施例 2，水分含量进一步控制为 1.0%至 2.0%。

对比例 1 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量（g）
式 I 化合物（无定型，D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	116.4
微晶纤维素	232.6
羟丙甲纤维素	1.6
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠（内加）	36.0
硬脂酸镁（内加）	24.0

1) 将处方量的式 I 化合物、乳糖，整粒过筛，再将处方量的羟丙甲纤维素、交联羧甲纤维素钠及胶态二氧化硅混合后过筛，最后将处方量的微晶纤维素过筛，筛网规格：Φ1.0mm，整粒频率 8Hz，

过筛后的物料用混合机进行预混合 1，预混合转速为 10rpm，预混合时间为 15min，得预混合物 1，

预混合 1 结束后，加入硬脂酸镁进行预混合 2，预混合转速 10rpm，预混合时间为 5min，得预混合物 2。

2) 将预混合物 2 投入干法制粒机中进行干法制粒,料斗加料转速为 5-10rpm,螺杆进料转速为 10-20rpm,压轮转速为 13-23rpm,液压压力为 60-80bar,压轮间隙为 1.0mm,整粒一筛网规格为 10 目,整粒一转速为 30-80rpm,整粒二筛网规格为 24 目,整粒二转速为 80-180rpm,经整粒后得干颗粒,干法制粒结束,取样检测干燥失重,不得过 5.0%。

3) 颗粒含量检验合格后,冲模规格为 17mm*8.5mm 浅凹冲,按压片速度为 100-180 千片/小时,压片机主压力 8-11kN,控制硬度在 100-180N 进行压片,压片结束,取样进行中间产品检验。

4) 称量薄膜包衣预混剂、纯化水配制包衣液,使用高效包衣机进行包衣,包衣进风温度为 40-66℃,出风温度为 35-55℃,物料温度为 35-55℃,喷液速度为 0.1-0.5kg/min,雾化压力为 1.0-5.0bar,包衣增重范围为 2.0-4.0%,包衣结束后,取样检测外观、包衣增重及干燥失重,不得过 5.0%,通过干燥时间长短控制水分含量为 3.0%至 5.0%。

对比例 1 与实施例 2 相比,粘合剂用量较少,润滑剂用量过多,制备过程中,崩解剂和润滑剂未采用内外加法。

对比例 2 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量 (g)
式 I 化合物 (无定型, D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm)	200.0
乳糖	85.7
微晶纤维素	514.3
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠 (内加)	35.0
硬脂酸镁 (内加)	12.0
交联羧甲纤维素钠 (外加)	35.0
硬脂酸镁 (外加)	12.0

制备方法如实施例 2,水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。对比例 2 处方中,填充剂用量偏多,且混合填充剂中,微晶纤维素的占比偏高,同时,崩解剂以及润滑剂用量偏多。

对比例 3 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量 (g)
式 I 化合物 (无定型, D10≤3μm、 D50≤15μm、D90≤140μm)	200.0
乳糖	104.3
微晶纤维素	208.7
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠 (内加)	18.0
交联羧甲纤维素钠 (外加)	18.0
硬脂酸镁	6.0
吐温	36.0

对比例 3 采用湿法制粒, 制备方法如下:

- 1) 预处理: 将胶态二氧化硅过 35 目筛, 备用。
- 2) 制粒液配制: 将羟丙甲纤维素、吐温 80 溶解于纯化水中, 备用。
- 3) 预混合: 称取处方量的式 I 化合物与处方量乳糖、微晶纤维素、内加交联羧甲纤维素钠过 60 目筛混合, 得预混物。
- 4) 湿法制粒: 将配制好的制粒液滴加入预混物中, 通过手工湿法制粒制得“轻握成团, 轻压即散”的湿颗粒。
- 5) 湿整粒: 将湿法制粒制得的湿颗粒用 18 目筛进行湿整粒。
- 6) 干燥: 将湿整粒后的湿颗粒采用精密鼓风干燥箱干燥, 控制干燥失重为≤3.0%。
- 7) 干整粒: 干燥好的颗粒采用 18 目筛进行干整粒。
- 8) 总混: 根据干颗粒量折算外加交联羧甲纤维素钠和胶态二氧化硅, 将外加交联羧甲纤维素钠和胶态二氧化硅与 3 倍量外加交联羧甲纤维素钠和胶态二氧化硅的干颗粒过 60 目筛与总干颗粒进行混合; 再加入折算后的硬脂酸镁进行总混, 得总混颗粒。
- 9) 压片: 将总混颗粒压片, 水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。

对比例 4 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量 (g)
----	--------

式 I 化合物(无定型, $10 \leq D_{10} \leq 12 \mu\text{m}$ 、 $28 \leq D_{50} \leq 35 \mu\text{m}$ 、 $165 \leq D_{90} \leq 180 \mu\text{m}$)	200.0
乳糖	116.4
微晶纤维素	232.6
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠 (内加)	18.0
硬脂酸镁 (内加)	3.0
交联羧甲纤维素钠 (外加)	18.0
硬脂酸镁 (外加)	3.0

制备方法如实施例 2, 水分含量进一步控制为 3.0%至 5.0%。对比例 4 处方与实施例 2 处方相比, 对比例 4 处方中式 I 化合物的粒径偏大。

对比例 5 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量 (g)
式 I 化合物 (无定型, $D_{10} \leq 3 \mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15 \mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140 \mu\text{m}$)	200.0
乳糖	83.3
微晶纤维素	416.7
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠 (内加)	18.0
硬脂酸镁 (内加)	3.0
交联羧甲纤维素钠 (外加)	18.0
硬脂酸镁 (外加)	3.0

制备方法如实施例 2, 水分含量控制为 6.0%至 8.0%, 对比例 5 处方与实施例 2 处方相比, 水分控制大于 5.0%。

对比例 6 式 I 化合物片的制备

1000 片式 I 化合物片的处方组成

名称	用量 (g)
式 I 化合物（无定型+晶型 I, D10≤3μm、D50≤15μm、D90≤140μm）	200.0
乳糖	116.4
微晶纤维素	232.6
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲纤维素钠（内加）	18.0
硬脂酸镁（内加）	3.0
交联羧甲纤维素钠（外加）	18.0
硬脂酸镁（外加）	3.0

制备方法如实施例 2, 水分含量控制为 3.0%至 5.0%。对比例 6 处方与实施例 2 处方相比, 对比例 6 处方中原料药式 I 化合物中含有一定比例的晶型 I 式 I 化合物。

实施例 11

取实施例 2-10 和对比例 1-6 制备的式 I 化合物片剂，进行质量考察，结果如下：

表 2 实施例 2-10 式 I 化合物片剂质量考察

编号	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9	实施 例 10
形状	本品为薄膜包衣片，除去包衣后显白色或类白色片								
粘冲	否	否	否	否	否	否	否	否	否
松片裂片	否	否	否	否	否	否	否	否	否
含量均匀 度 (A+2.2S ≤15)	符合 要求	符合 要求	符合 要求	符合 要求	符合 要求	符合 要求	符合 要求	符合 要求	符合 要求
水分 (%)	3.8	3.7	3.9	3.8	3.9	3.8	3.9	2.8	1.9

表 3 对比例 1-6 式 I 化合物片剂质量考察

编号	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4	对比例 5	对比例 6
形状	本品为薄膜包衣片，除去包衣后显白色或类白色片					
粘冲	否	否	否	否	否	否
松片裂片	是	否	否	否	否	否
含量均匀度 (A+2.2S ≤15)	符合要求	15.6	符合要求	符合要求	符合要求	符合要求
水分 (%)	3.7	3.8	4.8	3.7	6.8	3.8

从上述结果可见，实施例 2-10 和对比例 1-6 制备式 I 化合物片，形状上均为除去包衣后显白色或类白色片，但对比例 1 处方制得的片剂，制备过程出现松片裂片情况，分析可知，该处方中粘合剂用量较少，润滑剂用量较多，混合不合适，导致压力分布不均匀，因而出现松片裂片情况。对比例 2 处方制得的片剂，含量均匀度超出标准，分析可知，该处方中填充剂、崩解剂以及润滑剂的用量偏大，原辅料间不能较好混匀，因此不能达到最佳的均匀效果。实施例 2-10 为本方案中的优选方案，包括辅料的种类以及比例等，皆为最优选，如采用更加合适比例的乳糖和微晶纤维素作为混合填充剂，采用内外加法加入崩解剂以及润滑剂，使混料时不易出现过润滑现象以及松片裂片现象，所得片剂具有更佳的可压性，以上条件的整体结合，使得式 I 化合物片剂在制备过程中可达到最优。

实施例 12 不同处方有关物质考察

表 4 式 I 化合物片剂有关物质考察

		式 I 化合物原料药	实施例 2	实施例 6	实施例 7	实施例 9	实施例 10	对比例 3	对比例 4	对比例 5	对比例 6
有关物质 (%)	RRT0.82	0.059	0.060	0.062	0.058	0.063	0.058	0.208	0.063	0.062	0.061
	RRT0.95/0.96	0.241	0.265	0.255	0.259	0.256	0.251	0.447	0.288	0.263	0.266

	总杂 (%)	4.800	4.92 1	4.95 1	4.92 4	4.95 2	4.94 4	5.40 0	4.95 5	4.96 6	4.9 35
--	--------	-------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

从上述结果可见，实施例 2、实施例 6、实施例 7、实施例 9 和实施例 10 与对比例 4、对比例 5 和对比例 6 处方所得的片剂，有关物质（RRT0.82，RRT0.95/0.96）并无明显增加，而对比例 3 处方所得的片剂，有关物质（RRT0.82，RRT0.95/0.96）增加明显，原因可能为式 I 化合物原料药具有湿热敏感特性，湿法制粒过程中加入制粒液以及制粒后的干燥过程导致式 I 化合物原料药不稳定，杂质增加。发明人后续对实施例 3-5 和 8 处方所得片剂进行有关物质考察，同样发现有关物质（RRT0.82，RRT0.95/0.96）并无明显增加。实施例 2-10 为本方案中的优选方案，采用干法制粒，可充分降低制剂过程中有关物质带来的影响。

实施例 13 溶出介质区分力考察

对比在 pH 6.8 介质中含一定比例晶型的原料药的制剂成品和含无定型原料药的制剂成品的溶出行为差异，考察 pH 6.8 介质对不同制剂成品的区分力。

溶出实验：本发明的式 I 化合物组合物采用在体积为 900ml 的 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液，采用中国药典 2020 版第四部 0931 第二法桨法转速 75rpm 的溶出方法进行溶出实验。结果如表 5 所示。

表 5 溶出介质区分力考察

实施例/对比例	实施例 2	对比例 6
时间 (min)	累积溶出量%±SD	
5	22.5±0.3	4.5±1.3
10	36.8±1.2	20.3±0.7
15	47.0±0.9	32.3±0.5
30	65.2±1.6	50.7±0.4
45	76.1±1.2	61.0±0.3
60	82.9±0.8	68.4±0.3
90	90.4±0.9	77.1±0.3
120	94.6±0.6	82.9±0.3

从上述结果以及图 3 可见，实施例 2 处方所得的片剂，在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中溶出情况较好，15min 内容出达 43.0%以上，30min 内容出达 60.0%以上，60min 内容出达 70.0%以上，120min 内基本溶出完全，而对比例 6 处方中，含有一定比例晶型 I，因此，60min 内

溶出未能达 70.0%，120min 内容出不完全，可知，测定含一定比例晶型 I 的原料药的制剂成品和无定型的原料药的制剂成品在 pH 6.8 介质中，即 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液，溶出速率存在明显差异，进一步表面，采用 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液对制剂成品具有一定的区分力。

实施例 14 多介质溶出考察

取实施例 2、实施例 6、实施例 7、实施例 9、实施例 10、对比例 2、对比例 4 和对比例 5 制备的式 I 化合物片剂进行溶出度测试。在 5min、10min、15min、20min、30min、45min、60min、90min、120min 取样测量，并计算平均累计溶出百分率。溶出度考察结果见表 6 和表 7。

表 6 式 I 化合物片剂溶出度考察（pH 6.8、pH 1.0）

溶出介质	桨法-75rpm-pH6.8 磷酸盐缓冲液-900ml（%，mean±SD）								桨法-75rpm- pH1.0 盐酸溶液-900ml（%，mean±SD）							
	实施例 2	实施例 6	实施例 7	实施例 9	实施例 10	对比例 2	对比例 4	对比例 5	实施例 2	实施例 6	实施例 7	实施例 9	实施例 10	对比例 2	对比例 4	对比例 5
5 min	22.5±0.3	23.5±0.3	19.2±0.3	26.5±0.3	27.2±0.3	21.2±0.6	12.0±0.6	23.4±0.3	20.4±0.6	20.6±0.4	25.5±0.9	22.6±0.4	24.2±0.9	22.5±0.7	12.3±0.2	18.1±0.6
10 min	36.8±0.2	35.0±0.3	38.6±0.5	38.8±0.3	39.6±0.5	36.0±0.7	26.0±0.3	36.1±0.3	37.6±0.5	36.8±0.4	41.7±0.7	38.8±0.4	41.7±0.7	37.9±0.9	27.2±0.2	34.2±0.5
15 min	47.0±0.9	45.0±0.4	50.9±0.5	50.2±0.4	53.9±0.5	46.1±0.8	36.6±0.8	48.2±0.4	48.9±0.5	48.0±0.4	51.9±0.6	48.1±0.4	52.6±0.6	48.9±0.9	37.7±0.2	45.2±0.3
30 min	65.2±0.6	62.8±0.5	70.5±0.5	69.8±0.5	70.5±0.5	54.2±0.0	45.0±0.8	66.3±0.5	69.0±0.5	67.4±0.6	69.9±0.6	69.4±0.6	70.9±0.6	58.0±0.0	46.5±0.9	65.1±0.5
45 min	76.1±0.2	73.1±0.7	80.4±0.7	79.1±0.7	80.4±0.7	65.4±0.1	55.3±0.8	76.2±0.7	80.0±0.5	77.9±0.7	80.0±0.5	82.1±0.7	83.0±0.5	69.0±0.5	57.2±0.9	80.0±0.5
60 min	82.9±0.8	80.0±0.6	85.9±0.8	86.0±0.6	85.9±0.8	72.5±0.9	61.9±0.8	83.0±0.5	86.7±0.6	84.1±0.6	86.0±0.5	87.1±0.6	88.1±0.5	75.7±0.4	63.7±0.7	84.1±0.6
90 min	90.4±0.9	88.1±0.6	91.8±0.7	92.1±0.6	91.8±0.7	80.4±0.7	69.3±0.7	90.1±0.6	93.8±0.5	91.0±0.5	92.8±0.8	93.0±0.5	93.8±0.8	82.7±0.3	71.2±0.6	91.8±0.5
120 min	94.6±0.6	92.6±0.6	94.3±0.5	93.6±0.6	95.3±0.5	83.7±0.7	73.2±0.8	93.2±0.6	97.3±0.4	94.5±0.7	95.6±0.9	96.2±0.7	96.1±0.9	86.2±0.4	74.8±0.3	94.1±0.4

表 7 式 I 化合物片剂溶出度考察（pH4.5、水）

溶出 介质	桨法-75rpm-pH4.5 醋酸盐缓冲液-900ml (%, mean±SD)								桨法-75rpm-水-900ml (%, mean±SD)							
编号	实 施 例 2	实 施 例 6	实 施 例 7	实 施 例 9	实 施 例 10	对 比 例 2	对 比 例 4	对 比 例 5	实 施 例 2	实 施 例 6	实 施 例 7	实 施 例 9	实 施 例 10	对 比 例 2	对 比 例 4	对 比 例 5
5 min	23. 8±0 .6	25. 2±0 .7	26. 5±1 .6	27. 6±0 .7	28. 5±1 .6	26. 3±0 .3	14. 8±0 .2	23. 1±0 .6	22. 0±0 .7	25. 8±0 .8	22. 5±0 .3	27. 8±0 .8	28. 5±0 .3	26. 1±0 .6	17. 0±0 .3	21. 5±0 .7
10mi n	41. 5±0 .3	39. 9±0 .9	41. 9±1 .4	44. 9±0 .9	45. 1±1 .4	42. 4±0 .3	20. 1±0 .3	41. 1±0 .3	40. 3±0 .4	41. 2±0 .8	46. 8±1 .2	43. 1±0 .8	47. 8±1 .1	42. 2±0 .6	21. 8±0 .3	40. 3±0 .4
15mi n	52. 9±0 .3	50. 4±0 .9	52. 0±1 .4	54. 6±0 .9	55. 0±1 .4	53. 6±0 .4	30. 5±0 .5	50. 5±0 .3	51. 5±0 .4	52. 2±0 .6	57. 0±0 .9	54. 2±0 .6	58. 0±0 .8	53. 5±0 .4	31. 6±0 .4	49. 8±0 .4
30mi n	73. 0±0 .4	68. 6±0 .9	69. 5±1 .6	76. 6±0 .5	77. 5±1 .6	63. 1±0 .4	49. 0±0 .6	71. 2±0 .4	71. 1±0 .7	71. 6±0 .4	75. 2±1 .6	73. 6±0 .4	77. 2±0 .9	62. 9±0 .3	49. 7±0 .4	70. 1±0 .7
45mi n	83. 6±0 .5	78. 5±0 .9	79. 6±1 .3	86. 5±0 .6	87. 6±1 .3	73. 1±0 .5	59. 3±0 .7	81. 6±0 .5	81. 7±0 .7	81. 8±0 .4	86. 1±1 .2	84. 8±0 .4	88. 1±1 .1	72. 8±0 .5	59. 9±0 .4	81. 2±0 .7
60mi n	89. 5±0 .6	84. 7±1 .0	85. 5±1 .4	91. 7±1 .0	92. 5±1 .4	78. 8±0 .5	65. 4±0 .7	87. 2±0 .6	87. 9±0 .9	87. 7±0 .3	89. 0±0 .8	89. 2±0 .3	91. 0±0 .6	78. 8±0 .5	66. 0±0 .5	86. 1±0 .9
90mi n	95. 6±0 .7	91. 9±0 .8	92. 1±1 .4	96. 9±0 .8	97. 1±1 .4	84. 8±0 .6	72. 1±0 .6	94. 2±0 .7	94. 8±0 .9	94. 3±0 .9	95. 4±0 .9	96. 3±0 .8	97. 4±0 .9	85. 1±0 .5	72. 9±0 .4	94. 1±0 .9
120 min	98. 6±0 .6	95. 4±0 .5	95. 5±1 .3	98. 4±0 .5	98. 5±1 .0	87. 2±0 .6	75. 6±0 .5	97. 8±0 .6	97. 9±0 .9	96. 9±0 .8	97. 6±0 .6	97. 9±0 .8	98. 6±0 .3	87. 5±0 .9	76. 4±0 .5	95. 1±0 .6

从上述结果可见，实施例 2、实施例 6、实施例 7、实施例 9 和实施例 10 处方所得的片剂，在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中溶出情况较好，15min 内容出达 43.0%以上，30min 内容出达 60.0%以上，60min 内容出达 70.0%以上，进一步的，在多介质（pH 1.0、pH 4.5、pH 6.8 和纯化水）中溶出情况较好，120min 内基本溶出完全，显示优异的溶出度。

对比例 2 处方所得的片剂，在多介质（pH 1.0、pH 4.5、pH 6.8 和纯化水）中溶出，30min 前保持正常溶出，30min 后溶出时间加长，120min 内无法完全溶出，分析可知，该处方中，微晶纤维素的用量过大，溶出后期过程中逐渐出现“压底”现象，微晶堆积于溶出杯底部，导致药物释放不完全，对药物溶出造成不利影响。

对比例 4 处方所得的片剂，在多介质（pH 1.0、pH 4.5、pH 6.8 和纯化水）中溶出时间较长，120min 内无法完全溶出。分析可知，对比例 4 处方中，式 I 化合物原料粒径偏大，制剂混合均匀情况较差，影响后续释放。

实施例 2、实施例 6、实施例 7、实施例 9 和实施例 10 处方中，式 I 化合物原料粒径合适，处方种类以及用量处于优选范围，因此，在多介质（pH 1.0、pH 4.5、pH 6.8 和纯化水）中溶

出情况较好。

实施例 15 稳定性研究

稳定性试验用样品（实施例 2、实施例 6、实施例 7、实施例 9 和实施例 10 和对比例 5 制备所得的式 I 化合物片剂）采用“聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片+药用铝箔（素铝）”作为内包装以及“聚酯/铝/聚乙烯药品包装用复合膜”作为外包装。

在拟定的包装条件下进行加速试验稳定性考察，在 40℃±2℃，75%±5%RH 条件下，样品放置 3 个月，各检测项未发生明显变化。

表 8 加速试验稳定性数据表

检测项目	标准	实施例/ 对比例	0M	1M	2M	3M
性状	本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色	实施例 2	薄膜衣片，除去包衣后显白色	薄膜衣片，除去包衣后显白色	薄膜衣片，除去包衣后显白色	薄膜衣片，除去包衣后显白色
		实施例 6				
		实施例 7				
		实施例 9				
		实施例 10				
		对比例 5				
含量	应为标示量的 90.0%-110.0%	实施例 2	99.5%	100.4%	101.1%	98.9%
		实施例 6	99.8%	100.1%	100.1%	98.5%
		实施例 7	99.4%	101.4%	99.7%	98.4%
		实施例 9	99.9%	100.4%	100.5%	98.9%
		实施例 10	99.8%	101.5%	99.9%	98.8%
		对比例 5	99.7%	100.2%	100.8%	99.0%
异构体	≤4.0%	实施例 2	0.31%	0.74%	1.0%	1.0%
		实施例 6	0.32%	0.75%	1.0%	1.1%
		实施例 7	0.35%	0.84%	1.3%	1.4%
		实施例 9	0.34%	0.76%	1.0%	1.2%
		实施例 10	0.37%	0.89%	1.2%	1.3%
		对比例 5	0.39%	0.91%	1.1%	1.3%

检测项目	标准	实施例/ 对比例	0M	1M	2M	3M
溶出度	应不小于标示量的 75%	实施例 2	81.7%-84.1%	74.2%-75.5%	75.1%-76.4%	73.5%-75.1%
		实施例 6	80.7%-82.2%	76.2%-77.7%	75.0%-75.6%	74.5%-76.4%
		实施例 7	81.0%-83.1%	74.8%-75.7%	74.0%-75.6%	73.5%-75.1%
		实施例 9	84.7%-87.2%	78.2%-79.7%	77.2%-78.0%	76.5%-77.3%
		实施例 10	85.0%-88.8%	79.5%-80.1%	78.8%-79.2%	78.0%-78.9%
		对比例 5	81.7%-82.8%	73.2%-74.9%	65.2%-67.4%	52.8%-54.3%
杂质	总杂≤5.0%	实施例 2	0.95%	1.0%	1.1%	1.1%
		实施例 6	0.98%	1.2%	1.1%	1.2%
		实施例 7	0.94%	1.0%	1.1%	1.2%
		实施例 9	0.98%	1.2%	1.1%	1.2%
		实施例 10	0.94%	1.0%	1.1%	1.2%
		对比例 5	1.05%	1.1%	1.2%	1.3%
水分	≤5.0%	实施例 2	4.53%	4.19%	4.72%	4.06%
		实施例 6	4.63%	4.21%	4.93%	4.09%
		实施例 7	4.75%	4.22%	4.83%	4.14%
		实施例 9	2.82%	2.53%	2.91%	2.33%
		实施例 10	1.92%	1.65%	2.25%	1.81%
		对比例 5	6.84%	6.73%	7.33%	7.22%
PXRD	应与 0 天图谱一致	实施例 2	报告值	与 0 天一致	与 0 天一致	与 0 天一致
		实施例 6				
		实施例 7				
		实施例 9				
		实施例 10				
		对比例 5				

上述结果可见，实施例 2、实施例 6、实施例 7、实施例 9 和实施例 10 处方所得的片剂，在加速试验条件（40℃±2℃，75%±5%RH）下，考察 3 个月，性状、含量、异构体、溶出度、杂质、水分和晶型各检测项未发生明显变化，且实施例 2、实施例 6、实施例 7、实施例 9 和

实施例 10 处方所得的片剂水分含量控制不超过 5.0%，溶出性能未受影响，同时可看出，长期储存下，水分含量越低，溶出性能越高（水分含量：实施例 2>实施例 9>实施例 10，溶出性能：实施例 2<实施例 9<实施例 10）。

如图 4 所示，对比例 5 处方所得的片剂，在溶出度方面，随着时间的推移，溶出度逐渐降低，分析可知，该片剂在水分过高的情况下，储存过程中，内部逐渐出现“板结”现象，进而影响制剂的溶出，溶出度出现下降情况。

综上所述，本方案制备的式 I 化合物组合物，制剂质量优秀，无粘冲松片裂片等情况，溶出性能好，稳定性佳，长期保存亦具备良好的溶出性能及稳定性，符合药用的效果，且制备过程操作简便，适合工业化生产。

实施例 16

本实施例使用的片剂，根据实施例 2 的处方以及制备方法制备所得。

为了验证本发明中药组合物的治疗效果，本发明以本发明实施例 2 制得的式 I 化合物片为试验药物开展了临床研究，研究过程及结果如下：

一、相关标准

1.1 诊断标准

1.1.1 西医疾病诊断

参照《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》，有流行病学史和临床表现，符合病原学证据(新冠肺炎核酸检测阳性或抗原检测阳性)。

疾病分型参照《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》，分为轻型、普通型、重型、危重型。

1.2 纳入标准

- (1)新冠核酸或抗原检测阳性者；
- (2)参照《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》分型标准，属于轻型者。
- (3)年龄 18-65 岁(包含边界值)；
- (4)签署知情同意书者。

排除标准：

- (1)合并严重基础疾病或慢性病急性发作者，如急性心力衰竭。
- (2)孕期、哺乳期或泌乳期女性受试者；
- (3)患有支气管肺炎、慢性肺脓肿、慢性咳嗽 8 周以上、慢性咽喉炎伴咳嗽等影响症状持续时间的疾病。

1.3 病例的退出和脱落

病例的退出、脱落指患者入组后在研究过程中不愿继续参加临床试验或不能按规定完成全部疗程的病例。

退出、脱落病例的处理：研究者应采取家访、电话、信件等方式与受试者取得联系，记录最后一次治疗时间，完成所能完成的评估项目。并了解其退出的原因，如实记录在病例报告中。保留所有退出、脱落病例的观察资料。

二、病例来源：广州医科大学附属第一医院等全国多家临床研究中心。

三、干预及分组：

所有纳入式 I 化合物组患者均服用实施例 2 制得的式 I 化合物片，每片规格 200mg，每日 3 次，每次 2 片。

所有患者入组后均按照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第九版)》进行诊疗，保障患者的基础治疗，但不进行抗病毒治疗。

四、统计学方法：

计量资料进行正态性检验，符合正态用均数±标准差描述，不符合正态分布的使用中位数和四分位描述，疗效先后对比，正态分布的数据使用配对 t 检验，非正态分布使用非参数检验。计数资料采用卡方检验。

五、试验结果

表 9 至临床持续恢复时间(11 项症状)主要统计分析和敏感性分析(ITT)

项目	安慰剂组 (N=679)	式 I 化合物组 (N=680)	合计 (N=1359)
受试者例数	679	680	1359
事件数(%)	538 (79.2%)	569 (83.7%)	1107 (81.5%)
删失数(%)	141 (20.8%)	111 (16.3%)	252 (18.5%)
使用禁用药物 ^[1]	11 (1.6%)	5 (0.7%)	16 (1.2%)
因缺乏疗效转为其他治疗	0	0	0
疾病恶化，转为重症或危重症	0	0	0
由于 COVID-19 导致的死亡	0	0	0
其他原因导致的死亡	0	0	0
受试者要求退出试验	11 (1.6%)	7 (1.0%)	18 (1.3%)
其他原因	119 (17.5%)	99 (14.6%)	218 (16.0%)
至临床持续恢复时间 (h)			

项目	安慰剂组 (N=679)	式 I 化合物组 (N=680)	合计 (N=1359)
P25 (95%CI)	219.00 (204.83, 238.10)	188.95 (173.17, 211.62)	208.40 (193.45, 217.20)
中位时间 (95%CI)	271.33 (264.72, 294.20)	251.02 (246.48, 268.13)	265.97 (261.83, 273.28)
P75 (95%CI)	529.63 (463.75, 560.58)	428.68 (384.33, 466.82)	464.02 (432.28, 509.73)
分层 log-rank 检验 ^[2] (式 I 化合物组 vs. 安慰剂组)			
P-value		0.002	
P-value*		0.003	

*使用计划分层因素的敏感性分析。

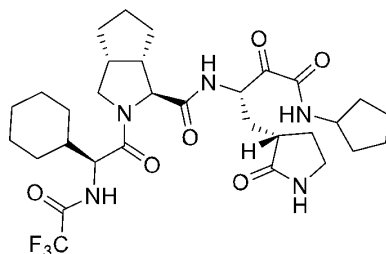
从表 9 的结果可知，基于 ITT 分析，1359 例受试者中共有 1107 例(81.5%)临床恢复，其中安慰剂组 538 例(79.2%)，式 I 化合物组 569 例(83.7%)。式 I 化合物组、安慰剂组 11 项症状中位至持续临床恢复时间分别为 251.02 h(95%CI:246.48, 268.13)、271.33 h(95%CI:264.72, 294.20)。以受试者实际基线临床分型和是否为重型/危重型高危人群为分层因素进行调整，采用分层 log-rank 检验对两组之间中位至持续临床恢复时间的差异进行比较，差异具有统计学意义(P=0.002)，式 I 化合物组 11 项症状至临床持续恢复时间较安慰剂组缩短 20.31h，可认为式 I 化合物组在缩短 11 项症状至持续临床恢复时间方面要优于安慰剂组。可知，本发明制备所得的组合物，在满足本发明的溶出行为条件时，可以达到理想的临床治疗效果。

综上所述，本方案制备的式 I 化合物组合物，制剂质量优秀，无粘冲松片裂片等情况，溶出性能好，稳定性佳，符合药用的效果，且制备过程操作简便，适合工业化生产。

上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

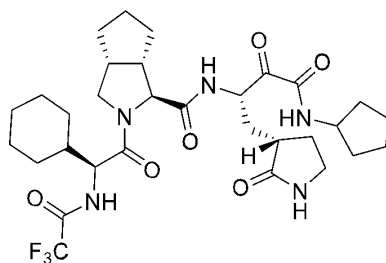
权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，其特征在于，包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和辅料；所述辅料包括填充剂、粘合剂、助流剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种；所述填充剂为乳糖、无水乳糖、微晶纤维素、甘露醇或淀粉中的一种或多种；粘合剂为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羟乙纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯醇中的一种或多种；助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉或微粉硅胶中的一种或多种；崩解剂为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠或交联聚维酮中的一种或多种；润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂富马酸钠中的一种或多种；所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.0-2.5，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.01-0.05，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.01-0.03，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.10-0.30，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.01-0.10；



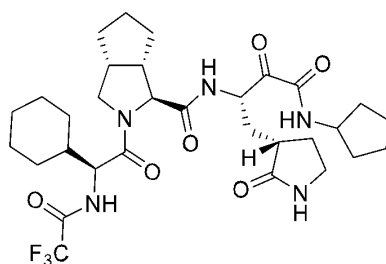
I。

2. 一种药物组合物，其特征在于，包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和辅料；所述辅料包括填充剂、粘合剂、助流剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种；所述填充剂为乳糖、无水乳糖、微晶纤维素、甘露醇或淀粉中的一种或多种；粘合剂为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羟乙纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯醇中的一种或多种；助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉或微粉硅胶中的一种或多种；崩解剂为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠或交联聚维酮中的一种或多种；润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂富马酸钠中的一种或多种；所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.0-2.5，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.01-0.05，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.01-0.03，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.10-0.30，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.01-0.10；所述药物组合物的水分含量不超过 5.0%；



I。

3. 一种药物组合物，其特征在于，包括式 I 化合物或其药学上可接受的盐和辅料；所述辅料包括填充剂、粘合剂、助流剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种；所述填充剂为乳糖、无水乳糖、微晶纤维素、甘露醇或淀粉中的一种或多种；所述粘合剂为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、羟乙纤维素、羧甲基纤维素钠或聚乙烯醇中的一种或多种；所述助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉或微粉硅胶中的一种或多种；所述崩解剂为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠或交联聚维酮中的一种或多种；所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂富马酸钠中的一种或多种；所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0% 以上；



I。

4. 根据权利要求 1 至 3 任意一项所述的药物组合物，其特征在于，所述填充剂为乳糖和微晶纤维素的混合物，粘合剂为羟丙甲纤维素，助流剂为胶态二氧化硅，崩解剂为交联羧甲基纤维素钠，润滑剂为硬脂酸镁。

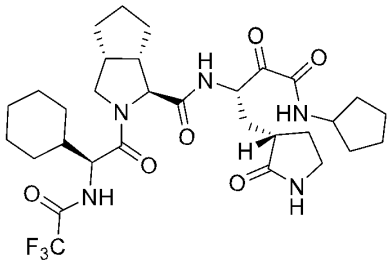
5. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.0-2.5，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.01-0.05，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.01-0.03，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.10-0.30，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.01-0.10。

6. 根据权利要求 1 至 3 任意一项所述的药物组合物，其特征在于，所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.5-2.0，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.02-0.04，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.012-0.020，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.15-0.25，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.02-0.06；优选的，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.02-0.05；优选的，所述式 I 化合物与填充剂的质量比为 1:1.75，式 I 化合物与粘合剂的质量比为 1:0.03，式 I 化合物与助流剂的质量比为 1:0.015，式 I 化合物与崩解剂的质量比为 1:0.18 或 1:0.24，式 I 化合物与润滑剂的质量比为 1:0.03 或 1:0.06。

7. 根据权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物的水分含量为 1.0% 至 5.0%，优选为 3.0% 至 5.0%。

8. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 15min 时溶出度达到 43.0% 以上。

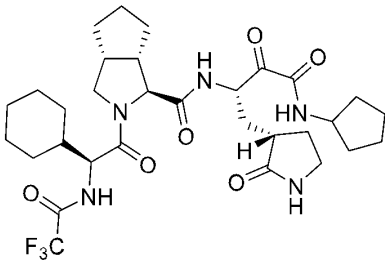
9. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 30min 时溶出度达到 60.0%以上。
10. 根据权利要求 1 至 3 任意一项所述的药物组合物，其特征在于，所述崩解剂在制备过程中采用内外加法，所述润滑剂在制备过程中采用内外加法。
11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其特征在于，所述崩解剂在制备过程中采用内外加法时，内加崩解剂和外加崩解剂的质量比为 1:0.5-3；优选的，内加崩解剂和外加崩解剂的质量比为 1:0.8-2；更优选的，内加崩解剂和外加崩解剂的质量比为 1:1。
12. 根据权利要求 10 所述的药物组合物，其特征在于，所述润滑剂在制备过程中采用内外加法时，内加润滑剂和外加润滑剂的质量比为 1:0.5-3；优选的，内加润滑剂和外加润滑剂的质量比为 1:0.8-2；更优选的，内加润滑剂和外加润滑剂的质量比为 1:1。
13. 根据权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，所述乳糖和微晶纤维素的质量比为 1:0.5-5；优选的，所述乳糖和微晶纤维素的质量比为 1:0.6-3；更优选的，所述乳糖和微晶纤维素的质量比为 1:1-3；最优选的，所述乳糖和微晶纤维素的质量比为 1:0.69, 1:0.98 或 1:2。
14. 根据权利要求 1 至 3 任意一项所述的药物组合物，其特征在于，所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 8\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 25\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 160\mu\text{m}$ ；优选的，所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 5\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 20\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 150\mu\text{m}$ ；更优选的，式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ 。
15. 根据权利要求 1 至 3 任意一项所述的药物组合物，其特征在于，所述式 I 化合物为无定型形式。
16. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	用量 mg/片
 式 I 化合物	200.0
乳糖	116.4
微晶纤维素	232.6
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲基纤维素钠-内加	18.0

硬脂酸镁-内加	3.00
交联羧甲基纤维素钠-外加	18.0
硬脂酸镁-外加	3.0

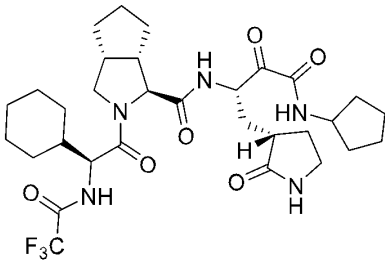
；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ；所述式 I 化合物为无定型形式。

17. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	用量 mg/片
 式 I 化合物	200.0
乳糖	176.8
微晶纤维素	173.2
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲基纤维素钠-内加	18.0
硬脂酸镁-内加	3.0
交联羧甲基纤维素钠-外加	18.0
硬脂酸镁-外加	3.0

；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ；所述式 I 化合物为无定型形式。

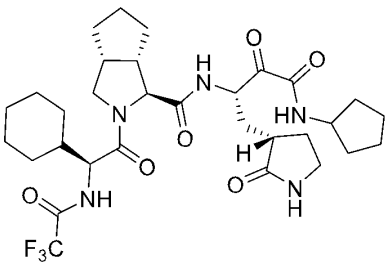
18. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	用量 mg/片
 式 I 化合物	200.0

式 I 化合物	
乳糖	206.4
微晶纤维素	142.6
羟丙甲纤维素	6.0
胶态二氧化硅	3.0
交联羧甲基纤维素钠-内加	24.0
硬脂酸镁-内加	6.0
交联羧甲基纤维素钠-外加	24.0
硬脂酸镁-外加	6.0

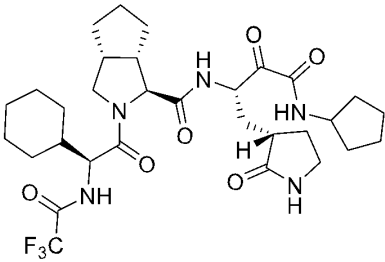
；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ，所述式 I 化合物为无定型形式。

19. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	质量，份
 式 I 化合物	1
乳糖	0.582
微晶纤维素	1.163
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠-内加	0.09
硬脂酸镁-内加	0.015
交联羧甲基纤维素钠-外加	0.09
硬脂酸镁-外加	0.015

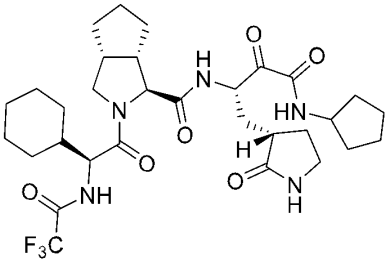
；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ；所述式 I 化合物为无定型形式；所述药物组合物的水分含量为 3.0%至 5.0%。

20. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	质量，份
 式 I 化合物	1
乳糖	0.884
微晶纤维素	0.866
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠-内加	0.09
硬脂酸镁-内加	0.015
交联羧甲基纤维素钠-外加	0.09
硬脂酸镁-外加	0.015

；所述式 I 化合物的粒径 D10≤3μm、D50≤15μm、D90≤140μm；所述式 I 化合物为无定形形式；所述药物组合物的水分含量为 3.0%至 5.0%。

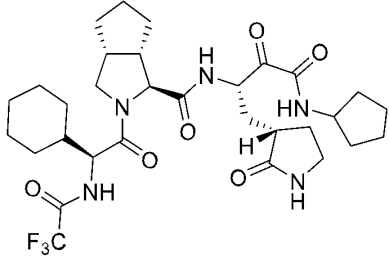
21. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	质量，份
 式 I 化合物	1
乳糖	1.032
微晶纤维素	0.713
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠-内加	0.12

硬脂酸镁-内加	0.03
交联羧甲基纤维素钠-外加	0.12
硬脂酸镁-外加	0.03

；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ；所述式 I 化合物为无定型形式；所述药物组合物的水分含量为 3.0%至 5.0%。

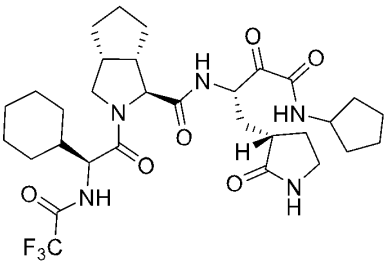
22. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	质量，份
 式 I 化合物	1
乳糖	0.582
微晶纤维素	1.163
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠-内加	0.09
硬脂酸镁-内加	0.015
交联羧甲基纤维素钠-外加	0.09
硬脂酸镁-外加	0.015

；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ；所述式 I 化合物为无定型形式；所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0%以上。

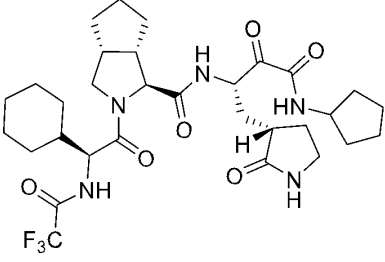
23. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	质量，份
----	------

 式 I 化合物	1
乳糖	0.884
微晶纤维素	0.866
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠-内加	0.09
硬脂酸镁-内加	0.015
交联羧甲基纤维素钠-外加	0.09
硬脂酸镁-外加	0.015

；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ；所述式 I 化合物为无定型形式；所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0%以上。

24. 一种药物组合物，其特征在于，包含以下组分：

名称	质量，份
 式 I 化合物	1
乳糖	1.032
微晶纤维素	0.713
羟丙甲纤维素	0.03
胶态二氧化硅	0.015
交联羧甲基纤维素钠-内加	0.12

硬脂酸镁-内加	0.03
交联羧甲基纤维素钠-外加	0.12
硬脂酸镁-外加	0.03

；所述式 I 化合物的粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$ 、 $D_{50} \leq 15\mu\text{m}$ 、 $D_{90} \leq 140\mu\text{m}$ ；所述式 I 化合物为无定型形式；所述药物组合物在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的条件下，在 60min 时溶出度达到 70.0% 以上。

25.根据权利要求 1 至 24 任意一项所述的药物组合物的制备方法，其特征在于，所述制备方法为非湿法制粒制剂技术。

26.一种药用片剂，其特征在于，所述药用片剂包括片芯和包覆于片芯外的包衣，所述片芯由权利要求 1 至 24 任意一项所述的药物组合物组成。

27.根据权利要求 26 所述的药用片剂，其特征在于，所述包衣为胃溶型薄膜包衣。

28.根据权利要求 27 所述的药用片剂，其特征在于，所述包衣的质量为片芯质量的 0.5% -10%，优选为 1%-6%，更优选为 3%。

29.如权利要求 1 至 24 任意一项所述的药物组合物或权利要求 26 至 28 任意一项所述的药用片剂在制备用于预防、缓解或治疗新冠病毒所引起的感染或疾病的产品中的用途。