



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103705478 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201310743830. 9

(22) 申请日 2013. 12. 23

(71) 申请人 浙江华海药业股份有限公司  
地址 317024 浙江省临海市汛桥开发区

(72) 发明人 徐彪 彭俊清 陈浩 李巧霞  
胡功允

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 31/675 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61K 47/10 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

含有富马酸替诺福韦二吡呋酯的口服片剂

(57) 摘要

本发明公开了一种含有富马酸替诺福韦二吡呋酯的口服片剂,其特征在于该片剂中含有甘露醇和低取代羟丙基纤维素。本发明通过加入甘露醇和低取代羟丙基纤维素解决了富马酸替诺福韦二吡呋酯稳定性问题。本发明提供的富马酸替诺福韦二吡呋酯片片面美观,质量稳定。

1. 一种含有富马酸替诺福韦二吡呋酯的口服片剂,其特征在于其片芯中含有甘露醇和低取代羟丙基纤维素,以及除十二烷基硫酸钠等表面活性剂外的药学上可接受载体。

2. 根据权利要求1所述的口服片剂,其特征在于富马酸替诺福韦二吡呋酯的粒径  $D_{(v, 0.9)} \leq 100 \mu m$ 。

3. 根据权利要求1所述的口服片剂,其中甘露醇所占比例为片芯重量的10.0~50.0%,低取代羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的2.0~30.0%。

4. 根据权利要求1所述的口服片剂,其中甘露醇所占比例为片芯重量的20.0~40.0%,低取代羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的5.0~20.0%。

5. 根据权利要求1所述的口服片剂,除十二烷基硫酸钠等表面活性剂外的药学上可接受载体选自填充剂、粘合剂和润滑剂。

6. 根据权利要求5的片剂,填充剂为微晶纤维素、粘合剂为羟丙基纤维素、润滑剂为硬脂酸镁。

7. 根据权利要求6的片剂,其中微晶纤维素所占比例为片芯重量的5.0~30.0%,羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的1.0~10.0%,硬脂酸镁所占比例为片芯重量的0.5~3.0%。

8. 根据权利要求7的片剂,其中微晶纤维素所占比例为片芯重量的10.0~20.0%,羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的2.0~5.0%,硬脂酸镁所占比例为片芯重量的1.0~2.0%。

9. 根据权利要求1-7中任何一项所述的片剂,其为速释薄膜包衣片。

## 含有富马酸替诺福韦二吡呋酯的口服片剂

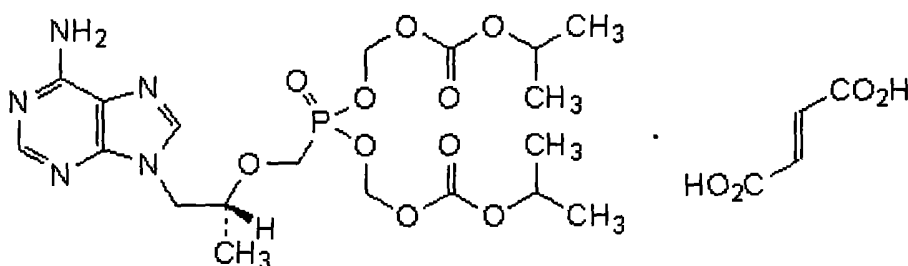
### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,特别涉及一种富马酸替诺福韦二吡呋酯片的新配方,其能保证富马酸替诺福韦二吡呋酯快速溶出的同时,显著改善片剂的稳定性。

### 背景技术

[0002] 富马酸替诺福韦二吡呋酯 (Tenofovir Disoproxil Fumarate), 化学名称为 9-[(R)-2-[[双[(异丙氧基羰基)氧基]甲氧基]氧磷基]甲氧基]-丙基]腺嘌呤富马酸盐 (1 : 1), 其结构式如下:

[0003]



[0004] 富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (简称 TDF 片) 是由美国吉利德科学公司开发的核苷酸类逆转录酶抑制剂, 其英文商品名为 Viread, 中文商品名为韦瑞德。2001 年和 2002 年 TDF 片分别获得美国 FDA 和欧盟的批准, 用于治疗艾滋病; 2008 年, 欧盟和美国 FDA 又根据大量的临床试验结果, 批准其用于治疗乙肝; TDF 片目前已在中国上市, 用于治疗艾滋病, 用于治疗乙肝的适应症正在进行临床实验。据美国吉利德科学公司开发上市的 TDF 片药品说明书: 其显示片芯中含有单水乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

[0005] 美国吉利德科学公司在 CN1264387A 专利文件中首次对 TDF 片的制剂组成及制备予以了报道: 专利权利要求书中所述的富马酸替诺福韦二吡呋酯片中含有预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、乳糖一水合物和硬脂酸镁。

[0006] TDF 水溶性好, 制成片剂后口服可被胃肠道迅速吸收, 但是其贮存稳定性较差。本发明人在参照 CN1264387A 专利文件中报道的方法制备片剂后发现 TDF 片的杂质增长较快, 再对 TDF 原研片 (中文商品名: 韦瑞德) 进行研究, 进一步确认了现有技术条件下制得的 TDF 片的不稳定性。而本领域技术人员知道: 片剂不稳定引起的杂质降解很可能会影响到临床的安全性, 因此有必要提供一种稳定性更好的 TDF 片。

[0007] CN102198110A 专利文件公开了 TDF 分散片及其制备方法, 以解决有吞咽困难患者的服用问题及达到更快溶出的目的。TDF 分散片虽然更易口服, 溶出也快, 但是其在制剂处方工艺中使用了十二烷基硫酸钠, 而十二烷基硫酸钠对眼、皮肤、呼吸系统、粘膜的刺激作用是众所周知的。因此仍有必要提供一种不含表面活性剂, 但 TDF 仍能快速溶出的处方。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于根据现有的辅料和生产设备,研究出一种适宜的处方组成,利用现有的制剂工艺制备成 TDF 片剂,制得的 TDF 片剂能有效控制降解杂质的生成,显著提高贮存稳定性,又能保证 TDF 快速溶出。

[0009] 根据本发明 TDF 的粒径  $D_{(v,0.9)} \leq 100 \mu m$ 。本发明人经过研究发现当 TDF 的粒径小于  $100 \mu m$  时,处方中不需要加入表面活性剂进行增溶,TDF 片即能达到快速溶出的效果。

[0010] 本发明所述的 TDF 片剂,其特征在于片芯中除了主药之外,还含有甘露醇、低取代羟丙基纤维素及除表面活性剂外其它药学上可接受的载体。

[0011] 甘露醇在口服制剂中应用广泛,它主要作为填充剂(10%~90%)用于片剂处方,由于它不吸湿,可与湿敏感性活性组分配伍,因此具有特殊的价值。甘露醇按粒径的不同分为不同规格,分别应用于湿法制粒压片和直接压片工艺中。

[0012] 在本发明申请文件中,“%”均指重量百分比。

[0013] 低取代羟丙基纤维素在口服制剂中是常用的崩解剂,可应用于湿法制粒压片和直接压片工艺中。

[0014] 本发明人为了提高 TDF 片的稳定性,进行了长期大量的实验研究,并令人意外的发现同时使用甘露醇和低取代羟丙基纤维素的片剂具有优异的贮存稳定性。在利于制备成片剂的情况下,根据每单位片芯重量的不同,优选甘露醇所占比例为片芯重量的 10.0~50.0%,低取代羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的 2.0~30.0%,更加优选甘露醇所占比例为片芯重量的 20.0~40.0%,低取代羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的 5.0~20.0%。这里所指的每单位片芯中还含有 TDF300mg,每单位片芯的重量为 600mg~1000mg,优选 650mg~800mg。

[0015] 本发明人发现 TDF 在制备及存储过程中的不稳定主要跟其化学结构有关,TDF 化学结构上含有多个酯键,因此容易水解。因此本发明人同时使用甘露醇和低取代羟丙基纤维素来提高 TDF 片的贮存稳定性。甘露醇和低取代羟丙基纤维素能提高 TDF 的稳定性主要是以下两方面原因:一是跟甘露醇和低取代羟丙基纤维素与 TDF 有很好的相容性有关,二是低取代羟丙基纤维素本身的吸湿性比其它崩解剂弱,然后与甘露醇混合后使片芯的吸湿性显著降低,因此减少了水解作用的影响。

[0016] 根据本发明 TDF 的粒径  $D_{(v,0.9)} \leq 100 \mu m$ 。本发明人经过研究发现当 TDF 的粒径小于  $100 \mu m$  时,处方中不需要加入表面活性剂进行增溶,TDF 片即能达到快速溶出的效果。

[0017] 本发明人发现 TDF 水溶性较好,因此根本不需要加入表面活性剂来提高 TDF 的溶解性,而甘露醇为水溶性辅料,低取代羟丙基纤维素为崩解剂,可以保证自研 TDF 片崩解成小颗粒后迅速溶解,从而保证 TDF 具有快速的溶出行为。

[0018] 进一步地,为了制备适宜的片剂,片芯组成中还加入了其它药物上可接受的载体,包括其它种类填充剂用于提高可压性,粘合剂用于制粒以改善流动性,润滑剂帮助压片时片剂的出片。

[0019] 作为所使用的其它种类填充剂,优选纤维素衍生物类,如微晶纤维素。

[0020] 作为所使用的粘合剂,可任选自淀粉类,如预胶化淀粉;纤维素醚类,如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素;优选羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,更加优选羟丙基纤维素。

[0021] 作为所使用的润滑剂,选自硬脂酸金属盐,如硬脂酸钙、硬脂酸镁,优选硬脂酸镁。

[0022] 优选地,

[0023] 其中微晶纤维素所占比例为片芯重量的 5.0 ~ 30.0%,羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的 1.0 ~ 10.0%,硬脂酸镁所占比例为片芯重量的 0.5 ~ 3.0%。

[0024] 更加优选地,

[0025] 其中微晶纤维素所占比例为片芯重量的 10.0 ~ 20.0%,羟丙基纤维素所占比例为片芯重量的 2.0 ~ 5.0%,硬脂酸镁所占比例为片芯重量的 1.0 ~ 2.0%。

[0026] 上述所述的片剂,可以是素片或者是速释薄膜包衣片,优选速释薄膜包衣片。

[0027] 本发明制得的富马酸替诺福韦二吡呋酯片片美观、溶出迅速,特别是具有优异的杂质稳定性。

### 具体实施方式

[0028] 下列实施例更详细地阐明本发明,但不限制本发明的范围。

[0029] 对比实施例 1

[0030] 参照 CN1264387A 专利说明书实施例 4 中公开的 TDF 制剂组分及比例配制:批量 500 片

[0031]

片芯组分	重量百分比	每单位含量 (mg/片)
TDF	34	300.0
单水乳糖	56.0	492.8
交联羧甲基纤维素钠	4.0	35.2
预胶化淀粉	5.0	44.0
硬脂酸镁	1.0	8.8

[0032] 制备如下:称取 150.0gTDF、246.4g 单水乳糖、17.6g 交联羧甲基纤维素钠和 22.0g 预胶化淀粉到湿法制粒机(型号:SHL-3)中预混合,充分混合后加入纯化水制成合适的湿颗粒,并在旋转整粒机(FZB-150J)中湿整,然后在流化床(型号:WBF-3G)中干燥直至含湿量不高于 2.0%,并在旋转整粒机(FZB-150J)中干整,收集干颗粒,计算收率为 96.0%。将收集的干颗粒与 8.4g 硬脂酸镁在料斗混合机(型号:HSD-50)中总混,混合均匀后在单冲压片机(型号:DP30A)上压片,制成规格为 300mg(TDF)的素片。最后在 高效包衣机(型号:BGB-5F)中对素片进行包衣,得到速释薄膜包衣片。

[0033] 实施例 1

[0034] TDF 片:批量 1000 片

[0035]

片芯组分	重量百分比	每单位含量 (mg/片)
TDF	41.7	300.0
甘露醇	22.8	164.2
低取代羟丙基纤维素	20.0	144.0
微晶纤维素	10.0	72.0
羟丙基纤维素	4.0	28.8
硬脂酸镁	1.5	10.8

[0036] TDF<sub>(V,0.9)</sub>=95 μm。

[0037] 制备如下：称取 28.8g 羟丙基纤维素，溶解在适量纯化水中，配制成粘合剂溶液，备用。称取 300.0gTDF、164.2g 甘露醇、144.0g 低取代羟丙基纤维素和 72.0g 微晶纤维素到湿法制粒机（型号：SHL-3）中预混合，充分混合后加入粘合剂溶液制成合适的湿颗粒，并在旋转整粒机（FZB-150J）中湿整，然后在流化床（型号：WBF-3G）中干燥直至含湿量不高于 2.0%，并在旋转整粒机（FZB-150J）中干整，收集干颗粒，计算收率为 97.1%。将收集的干颗粒与 10.5g 硬脂酸镁在料斗混合机（型号：HSD-50）中总混，混合均匀后在旋转压片机（型号：ZP14）上压片，制成规格为 300mg(TDF) 的素片。最后在高效包衣机（型号：BGB-5F）中对素片进行包衣，得到速释薄膜包衣片。

[0038] 实施例 2

[0039] TDF 片：批量 1000 片

[0040]

片芯组分	重量百分比	每单位含量 (mg/片)
TDF	41.7	300.0
甘露醇	34.8	250.6
低取代羟丙基纤维素	10.0	72.0
微晶纤维素	10.0	72.0
羟丙基纤维素	2.0	14.4
硬脂酸镁	1.5	10.8

[0041] TDF<sub>(V,0.9)</sub>=13 μm。

[0042] 制备如下：称取 14.4g 羟丙基纤维素，溶解在适量纯化水中，配制成粘合剂溶液，备用。称取 300.0gTDF、250.6g 甘露醇、72.0g 低取代羟丙基纤维素和 72.0g 微晶纤维素到湿法制粒机（型号：SHL-3）中预混合，充分混合后加入粘合剂溶液制成合适的湿颗粒，并在旋转整粒机（FZB-150J）中湿整，然后在流化床（型号：WBF-3G）中干燥直至含湿量不高于 2.0%，并在旋转整粒机（FZB-150J）中干整，收集干颗粒，计算收率为 96.6%。将收集的干颗粒与 10.4g 硬脂酸镁在料斗混合机（型号：HSD-50）中总混，混合均匀后在旋转压片机（型号：ZP14）上压片，制成规格为 300mg(TDF) 的素片。最后在高效包衣机（型号：BGB-5F）中对素片进行包衣，得到速释薄膜包衣片。

[0043] 将从实施例 1-2 制得的速释薄膜包衣片及从市面上购买的 TDF 原研片（中文商品

名：韦瑞德）照溶出度测定法（中国药典 2010 版二部附录 XC 第二法），以 0.1mol / L 盐酸溶液 900mL 为溶出介质，转速为 50rpm，用紫外-可见分光光度法在 260nm 下测定片剂的溶出量，测定结果如表 1 所示：

[0044] 表 1

[0045]

剂	累积溶出度%片	取样时间点 (min)					
		5	10	15	20	30	45
原研片		93	100	101	102	102	102
实施例 1		96	99	100	100	100	100
实施例 2		96	101	102	102	102	102

[0046] 从表 1 中看出，本发明制得的 TDF 片溶出迅速，与原研片一致。

[0047] 将从对比实施例 1、实施例 1-2 制得的速释薄膜包衣片及从市面上购买的 TDF 原研片（中文商品名：韦瑞德）以裸片形式或者瓶装形式（内含 1g 硅胶干燥剂）存放于 60℃、相对湿度 80% 的环境（将盛有饱和氯化钾溶液的密闭干燥器放置于 60℃ 烘箱里）中考察稳定性，由高效液相色谱法测定杂质，其测量条件如下：

[0048] 色谱柱：C18 柱（250×4.6mm I.D.，S-5 μm，12nm，型号：YMC-Pack ODS-AQ）

[0049] 流动相：流动相 A 为甲醇 / 叔丁醇 / 0.01mol / L 磷酸氢二钠 (pH5.5)=11 / 1 / 28 (v / v)，流动相 B 为甲醇 / 叔丁醇 / 0.01mol / L 磷酸氢二钠 (pH5.5)=27 / 1 / 12 (v / v)

[0050] 柱温：35℃

[0051] 检测波长：260nm

[0052] 杂质测定结果如表 2 所示：

[0053] 表 2

[0054]

样品	条件	杂 质		
		单酯%	二聚物%	总杂质%
对比实施例 1	0 天	0.70	0.04	0.92
	60℃、RH80%、裸片 10 天	20.8	2.7	80.1
	60℃、RH80%、瓶装 10 天	1.3	0.13	2.3
原研片	0 天	0.79	0.03	1.0
	60℃、RH80%、裸片 10 天	20.6	2.6	78.2
	60℃、RH80%、瓶装 10 天	1.2	0.11	2.0

[0055]

实施例 1	0 天	0.70	0.04	0.92
	60℃、RH80%、裸片 10 天	5.7	0.58	9.6
	60℃、RH80%、瓶装 10 天	0.99	0.08	1.4
实施例 2	0 天	0.70	0.04	0.92
	60℃、RH80%、裸片 10 天	5.5	0.52	9.2
	60℃、RH80%、瓶装 10 天	0.95	0.07	1.3

[0056] 从表 2 中清楚的看出,与不含有甘露醇和低取代羟丙基纤维素的片剂(对比实施例 1 和原研片)相比,含有甘露醇和低取代羟丙基纤维素的片剂(实施例 1 和实施例 2)在稳定性上更加优异。