



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102652737 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 05

(21) 申请号 201210131581. 3

(22) 申请日 2012. 04. 21

(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 胡李斌 彭俊清 李巧霞 胡功允

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/522 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 31/20 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

恩替卡韦片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及恩替卡韦片,按重量计含有恩替卡韦一水合物 0.2%~1%,填充剂 85%~98%,粘合剂 0%~5%,崩解剂 0%~10%,助流剂 0%~2%,润滑剂 0.5%~2%,其中恩替卡韦一水合物是以粉末的形式加入的。本发明还涉及所述恩替卡韦片的制备方法。

1. 恩替卡韦片,按重量计含有恩替卡韦一水合物 0.2%~1%,填充剂 85%~98%,粘合剂 0%~5%,崩解剂 0%~10%,助流剂 0%~2%,润滑剂 0.5%~2%,其中恩替卡韦一水合物是以粉末的形式加入的,所述恩替卡韦一水合物粉末的粒径  $d(0.9) \leq 50 \mu\text{m}$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的恩替卡韦片,其中恩替卡韦一水合物的粒径  $d(0.9) \leq 30 \mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的恩替卡韦片,其中恩替卡韦一水合物的粒径  $d(0.9) \leq 20 \mu\text{m}$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的恩替卡韦片,其中填充剂选自单水乳糖、微晶纤维素、甘露醇、玉米淀粉、预胶化淀粉、磷酸氢钙二水合物中的一种或几种;粘合剂选自聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素;崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素;助流剂选自二氧化硅、胶态二氧化硅;润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂富马酸钠。

5. 根据权利要求 4 所述的恩替卡韦片,其特征在于填充剂为单水乳糖和微晶纤维素;粘合剂为聚维酮;崩解剂为交联聚维酮;润滑剂为硬脂酸镁。

6. 根据权利要求 5 所述的恩替卡韦片,其特征在于按重量计含有恩替卡韦一水合物 0.2%~0.5%,单水乳糖 45%~75%,微晶纤维素 15%~45%,聚维酮 1%~3%,交联聚维酮 3%~6%,硬脂酸镁 0.5%~1%。

7. 制备权利要求 1 所述的恩替卡韦片的方法,其特征在于包含下述步骤:(a) 将恩替卡韦一水合物和内制粒辅料混合均匀;(b) 加入纯化水或粘合剂的水溶液制粒并干燥得到恩替卡韦干颗粒;(c) 将干颗粒和外加辅料混合并压制成片;其中内制粒辅料是指全部或部分的填充剂、崩解剂、粘合剂,也可以不包括粘合剂;外加辅料包括剩余部分的填充剂、崩解剂、粘合剂,以及全部的助流剂和润滑剂。

8. 制备权利要求 6 所述的恩替卡韦片的方法,其特征在包含下述步骤:(a) 将恩替卡韦一水合物和部分单水乳糖以等量递加的方式混合均匀,再与剩余的单水乳糖,微晶纤维素,以及一半量的交联聚维酮混合均匀;(b) 加入聚维酮的水溶液制粒并干燥得到恩替卡韦干颗粒;(c) 将干颗粒和剩余的一半量交联聚维酮,以及硬脂酸镁混合,并压制成片剂。

## 恩替卡韦片及其制备方法

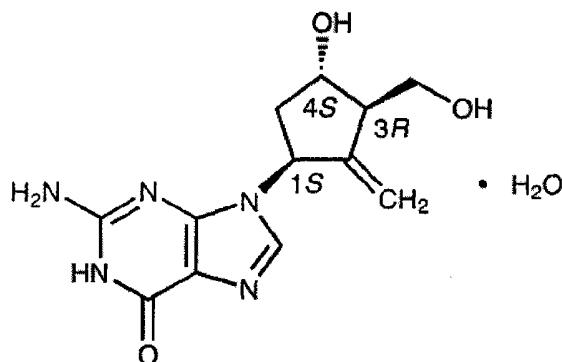
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域，具体的涉及恩替卡韦片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 恩替卡韦 (Entecavir) 是一种鸟嘌呤核苷类似物，具有如下化学结构，分子式为  $C_{12}H_{15}N_5O_3$ ，分子量 277.3，恩替卡韦通常含有一分子结晶水，其一水合物的分子式为  $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$ ，分子量为 295.3。

[0003]



[0004] 恩替卡韦片最早是由美国比利斯托尔-迈尔斯斯奎布公司开发的，上市销售的商品名为博路定® (Baraclude) 恩替卡韦片的剂量为 0.5mg 和 1.0mg，而片重分别为约 206mg 和约 412mg，即恩替卡韦在药物组合物中的比例仅为约 0.25%。因此，保证药物组合物中的主药含量均匀度是至关重要的。

[0005] R·J·科隆诺等人在中国专利 200510128719.4 (授权公告号 CN1813753B) 中公开了低剂量恩替卡韦制剂及其制备方法，具体的是指含有 0.001mg-5mg 恩替卡韦的药物制剂，并且是通过下述步骤的方法制备的：(a) 将恩替卡韦和聚维酮溶于溶剂中，其中所述溶剂是水或调节过 pH 的水；(b) 将步骤 (a) 的溶液喷雾到同时运动着的载体基质上；(c) 干燥步骤 (b) 所述包衣恩替卡韦的载体基质以除去所述溶剂；(d) 将步骤 (c) 所述干燥的包衣恩替卡韦的载体基质与其他所需成分混合制成所述药物组合物，可以有效的保证制剂产品中恩替卡韦的含量均匀度。但是恩替卡韦一水合物在水中的溶解性较差，默克索引的数据显示恩替卡韦一水合物在水中的溶解度仅为 2.4mg/mL，根据该专利实施例 4，制备 1mg 的恩替卡韦片剂，将恩替卡韦溶解于纯化水中，则至少需要 0.42mL 纯化水，即 0.455g 恩替卡韦-粘合剂-纯化水溶液，而剩余的基质重量仅 0.094g，即在一歩制粒的过程中需要喷入相当于基质重量的 5 倍量的溶液，这显然是不适合工业化生产的。虽然恩替卡韦在酸性条件下的溶解度略高于纯水中的溶解度，使用调节过 pH 的水（调节至酸性）可以减少溶剂的用量，但研究表明恩替卡韦在酸性条件下不稳定，使用调节过 pH 的水作为制粒溶剂会导致产品的稳定性变差。

[0006] 杨喜鸿在中国专利 200710009952.X (授权公告号 CN101181224B) 中公开了恩替卡韦的固体分散体及其制备方法，以及含有所述固体分散体的恩替卡韦药物组合物。通过制

备固体分散体,可以改善恩替卡韦的水溶性,促进产品溶出,同时也能保证产品的含量均匀度。但制备固体分散体的工艺过程比较复杂,产业化生产的难度较大。

## 发明内容

[0007] 本发明的第一方面,提供了一种恩替卡韦片,按重量计含有恩替卡韦一水合物 0.2%~1%,填充剂 85%~98%,粘合剂 0%~5%,崩解剂 0%~10%,助流剂 0%~2%,润滑剂 0.5%~2%,其中恩替卡韦一水合物是以粉末的形式加入的,并且恩替卡韦一水合物的粒径  $d(0.9) \leq 50 \mu\text{m}$ ,优选  $d(0.9) \leq 30 \mu\text{m}$ ,更优选  $d(0.9) \leq 20 \mu\text{m}$ 。

[0008] 根据本发明,粒径  $d(0.9)$  具有这样的含义,即当  $d(0.9) = 50 \mu\text{m}$  时表示所描述的整个颗粒群体中,按体积计有 90% 的粒子粒径小于等于  $50 \mu\text{m}$ 。

[0009] 根据本发明,单个恩替卡韦片中含有活性成分恩替卡韦(不计结晶水)的量优选为 0.25mg、0.5mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg;更优选为 0.5mg 和 1.0mg。

[0010] 根据本发明,填充剂选自单水乳糖、微晶纤维素、甘露醇、玉米淀粉、预胶化淀粉、磷酸氢钙二水合物中的一种或几种,优选单水乳糖和微晶纤维素。

[0011] 根据本发明,粘合剂选自聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素,优选聚维酮,更优选为聚维酮 K30。

[0012] 根据本发明,崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素,优选交联聚维酮。

[0013] 根据本发明,助流剂选自二氧化硅、胶态二氧化硅、微粉硅胶。

[0014] 根据本发明,润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂富马酸钠,优选硬脂酸镁。

[0015] 根据本发明,恩替卡韦片可以进一步包衣制备成薄膜衣片。

[0016] 根据本发明,薄膜包衣片优选采用可水分散的薄膜包衣材料,例如包括成膜材料、增塑剂、抗粘剂、色淀等成分的可水分散的薄膜包衣材料。

[0017] 根据本发明,薄膜包衣片优选包衣材料为欧巴代®胃溶型薄膜包衣预混剂,更优选为欧巴代® 85G 或 85F 系列的胃溶型薄膜包衣预混剂,更优选为欧巴代® 85G68918 或 85G94037。

[0018] 本发明第二个方面,提供了上述恩替卡韦片的制备方法,具体的通过包括以下步骤的方法制备:(a) 将恩替卡韦一水合物和内制粒辅料混合均匀;(b) 加入纯化水或粘合剂的水溶液制粒并干燥得到恩替卡韦干颗粒;(c) 将干颗粒和外加辅料混合并压制成片。内制粒辅料是指与恩替卡韦一水合物一起制备成颗粒的辅料,可以包括全部或部分的填充剂、崩解剂、粘合剂等,也可以不包括粘合剂;外加辅料是指与恩替卡韦干颗粒混合用于压片的辅料,可以包括部分填充剂、崩解剂、粘合剂,以及全部的助流剂和润滑剂。

[0019] 本发明中,其中“部分”是指相当于所用物料总量的 1%~99% 的量。

[0020] 根据本发明的制备方法,优选的将恩替卡韦一水合物与部分填充剂按等量递加的方式放大 10 倍~20 倍,即相当于将 1g 恩替卡韦一水合物按等量递加的方式,混合稀释至 10g~20g 混合物,再与剩余的内制粒辅料混合均匀,再加入纯化水或粘合剂的水溶液制粒并干燥得到恩替卡韦干颗粒,然后将干颗粒和外加辅料混合并压制成片。

[0021] 本发明提供了一种恩替卡韦片,按重量计含有恩替卡韦一水合物 0.2%~0.5%,填充剂 85%~95%,粘合剂 1%~3%,崩解剂 3%~6%,润滑剂 0.5%~1%,其中恩替

卡韦一水合物是以粉末的形式加入的,并且恩替卡韦一水合物的粒径  $d(0.9) \leq 50 \mu\text{m}$ ,优选  $d(0.9) \leq 30 \mu\text{m}$ ,更优选  $d(0.9) \leq 20 \mu\text{m}$ 。所述恩替卡韦片,通过以下步骤的方法制备:(a) 将恩替卡韦一水合物和填充剂、以及部分的崩解剂混合均匀;(b) 加入粘合剂的水溶液制粒并干燥得到恩替卡韦干颗粒;(c) 将干颗粒和剩余的崩解剂,润滑剂混合,并压制成片剂。

[0022] 本发明提供了一种恩替卡韦薄膜包衣片,按重量计含有恩替卡韦一水合物 0.2%~0.5%,填充剂 88%~92%,粘合剂 1%~3%,崩解剂 4%~6%,润滑剂 0.5%~1%,包衣材料 2%~4%,其中恩替卡韦一水合物是以粉末的形式加入的,并且恩替卡韦一水合物的粒径  $d(0.9) \leq 50 \mu\text{m}$ ,优选  $d(0.9) \leq 30 \mu\text{m}$ ,更优选  $d(0.9) \leq 20 \mu\text{m}$ 。所述恩替卡韦薄膜包衣片,通过包括以下步骤的方法制备:(a) 将恩替卡韦一水合物、填充剂和处方量一半量的崩解剂混合均匀;(b) 加入粘合剂的水溶液制粒并干燥得到恩替卡韦干颗粒;(c) 将干颗粒和剩余的一半崩解剂,以及润滑剂混合,并压制成片剂;(d) 通过以水为溶剂的薄膜包衣工艺,用包衣材料将所述片剂包薄膜衣。

[0023] 本发明提供了一种恩替卡韦片,按重量计含有恩替卡韦一水合物 0.2%~0.5%,单水乳糖 45%~75%,微晶纤维素 15%~45%,聚维酮 1%~3%,交联聚维酮 3%~6%,硬脂酸镁 0.5%~1%,其中恩替卡韦一水合物是以粉末的形式加入的,并且恩替卡韦一水合物的粒径  $d(0.9) \leq 50 \mu\text{m}$ ,优选  $d(0.9) \leq 30 \mu\text{m}$ ,更优选  $d(0.9) \leq 20 \mu\text{m}$ 。所述恩替卡韦片,通过包括以下步骤的方法制备:(a) 将恩替卡韦一水合物和部分单水乳糖以等量递加的方式混合均匀,再与剩余的单水乳糖,微晶纤维素,以及一半量的交联聚维酮混合均匀;(b) 加入聚维酮的水溶液制粒并干燥得到恩替卡韦干颗粒;(c) 将干颗粒和剩余的一半量交联聚维酮,以及硬脂酸镁混合,并压制成片剂。

[0024] 根据本发明提供的恩替卡韦片性质稳定,并且具有较好的含量均匀度和快速的溶出速率,产品质量好;且本发明提供的恩替卡韦片的制备方法操作,很适合工业化生产。

## 具体实施方式

[0025] 以下实施例用于进一步说明本发明。

[0026] 对比实施例 1

[0027] 参考中国专利 200510128719.4 实施例 4 的处方组成(如下表),制备 1mg 恩替卡韦片:

[0028]

物料名称	用量
恩替卡韦（艾替开韦）	1.0g
甘露醇	90.0g
交联羧甲基纤维素钠	4.0g
甲基纤维素	2.5g
纯水*	适量
硬脂酸	2.5g

\*通过干燥除去

制成 1000 片

[0029] 以纯水为溶剂,将恩替卡韦和甲基纤维素溶解于纯水中,至少需要 400g 纯水才能完全溶清,而剩余的干物质重量仅 94g(不包括作为润滑剂的硬脂酸),这显然不适合工业化生产。

[0030] 对比实施例 2

[0031] 参考中国专利 200510128719.4 实施例 2,参照对比实施例 1 的处方组成,以盐酸调节纯水的 pH,以 0.1N 盐酸溶解恩替卡韦和甲基纤维素,溶剂用量可以控制在约 80mL(相当于 1000 片量加入约 0.85g 盐酸),即可完全溶清,基本满足工业化生产的要求。按上述处方制备成 1mg 规格的恩替卡韦片。

[0032] 实施例 1

[0033]

物料名称	用量
恩替卡韦一水合物	0.532g
甘露醇	62.0g
玉米淀粉	34.0g
二氧化硅	1.5g
硬脂酸镁	2.0g

制成 1000 片

[0034] 0.532g 恩替卡韦一水合物相当于 0.5g 恩替卡韦。

[0035] 制备方法:将恩替卡韦一水合物( $d(0.9) = 8.6 \mu m$ )与甘露醇和玉米淀粉混合均匀,加入纯化水制粒,整粒,并用流化床干燥获得干颗粒,干颗粒加入胶态二氧化硅和硬脂酸镁混合,压制成片。

[0036] 稳定性实验

[0037] 将实施例 1 的产品与对比实施例 2 的产品(0.1N 盐酸为溶剂)放置在 60℃,75%相对湿度条件下,于 5 天、10 天取样用 HPLC 检测含量和有关物质,并与 0 天的数据比较,结果如下表 1 所示。

[0038] 表 1:

[0039]

溶剂	放置时间	含量	最大杂质	总杂质
实施例 1	0 天	98.9%	0.05%	0.18%
	5 天	98.3%	0.09%	0.26%
	10 天	98.5%	0.15%	0.38%
对比实施例 2 (0.1N 盐酸为溶剂)	0 天	99.4%	0.07%	0.35%
	5 天	98.7%	0.19%	1.25%
	10 天	98.0%	0.35%	2.43%

[0040] 可见加入盐酸会导致产品稳定性的显著变化。

[0041] 实施例 2

[0042]

物料名称	用量
恩替卡韦一水合物	1.064g
单水乳糖	75.0g
预胶化淀粉	10.0g
聚维酮	5.0
交联聚维酮	7.0
硬脂酸镁	2.0g

制成 1000 片

[0043] 1.064g 恩替卡韦一水合物相当于 1.0g 恩替卡韦。

[0044] 制备方法：恩替卡韦一水合物微粉化至粒径  $d(0.9) = 47.3 \mu\text{m}$ ，将恩替卡韦一水合物与单水乳糖、预胶化淀粉、交联聚维酮混合均匀，加入聚维酮水溶液制粒，整粒，并用流化床干燥获得干颗粒，干颗粒加入硬脂酸镁混合，压制成片。

[0045] 实施例 3

[0046]

物料名称	用量
恩替卡韦一水合物	0.532g
单水乳糖	120.5g
微晶纤维素	63.0g
聚维酮	4.0
交联聚维酮	10.0
硬脂酸镁	2.0g

制成 1000 片

[0047] 0.532g 恩替卡韦一水合物相当于 0.5g 恩替卡韦。

[0048] 制备方法:恩替卡韦一水合物微粉化至粒径  $d(0.9) = 11.8 \mu\text{m}$ , 将 0.532g 恩替卡韦一水合物与约 6g 单水乳糖按等量递加的方式混合均匀, 再与剩余的单水乳糖、微晶纤维素、一半量的交联聚维酮混合均匀, 加入聚维酮水溶液制粒, 整粒, 并用流化床干燥获得干颗粒, 干颗粒加入剩余的二交联聚维酮和硬脂酸镁混合, 压制成片。

[0049] 实施例 4

[0050]

物料名称	用量
恩替卡韦一水合物	1.064g
单水乳糖	241.0g
微晶纤维素	126.0g
聚维酮	8.0
交联聚维酮	20.0
硬脂酸镁	4.0g
制成 1000 片	

[0051] 1.064g 恩替卡韦一水合物相当于 1.0g 恩替卡韦。

[0052] 制备方法:恩替卡韦一水合物微粉化至粒径  $d(0.9) = 11.8 \mu\text{m}$ , 将 1.064g 恩替卡韦一水合物与约 20g 单水乳糖按等量递加的方式混合均匀, 再与剩余的单水乳糖、微晶纤维素、一半量的交联聚维酮混合均匀, 加入聚维酮水溶液制粒, 整粒, 并用流化床干燥获得干颗粒, 干颗粒加入剩余的二交联聚维酮和硬脂酸镁混合, 压制成片。

[0053] 实施例 5

[0054]

物料名称	用量
恩替卡韦一水合物	1.064g
单水乳糖	48.0g
微晶纤维素	45.0g
聚维酮	1.0g
交联聚维酮	3.0g
硬脂酸镁	2.0g
制成 1000 片	

[0055] 1.064g 恩替卡韦一水合物相当于 1.0g 恩替卡韦。

[0056] 制备方法:恩替卡韦一水合物微粉化至粒径  $d(0.9) = 27.4 \mu\text{m}$ , 将恩替卡韦一水合物与单水乳糖、微晶纤维素、交联聚维酮混合均匀, 加入聚维酮水溶液制粒, 整粒, 并用流化床干燥获得干颗粒, 干颗粒加入硬脂酸镁混合, 压制成片。



[0057] 实施例 6

[0058] 制备恩替卡韦薄膜包衣片：取欧巴代® 85G68918 型包衣预混剂，搅拌下加入纯化水中配成 20% 的分散液，继续搅拌 45min 以上。

[0059] 取实施例 4 的片剂，在高效包衣机中预热，并在继续加热且搅动的条件下喷入包衣分散液，一边喷雾一边干燥使得片子表面保持基本干燥的状态，直至包衣增重达到约 3% 即可。

[0060] 片剂质量评价

[0061] 取实施例 6 的包衣片测定含量均匀度，结果符合中国药典的要求。

[0062] 将实施例 6 的包衣片包装后在加速条件下 (40℃ /75% 相对湿度) 放置，检测 1 月、2 月、3 月、6 月的含量、有关物质和溶出曲线数据，并与 0 月的数据比较，结果分别见表 2、表 3：

[0063] 表 2：含量、有关物质检测结果 (40℃ /75% 相对湿度)

[0064]

加速时间	含量	最大杂质	总杂质
0 月	99.4%	0.05%	0.10%
1 月	99.5%	0.08%	0.19%
2 月	99.2%	0.10%	0.21%

[0065]

加速时间	含量	最大杂质	总杂质
3 月	99.0%	0.09%	0.28%
6 月	99.1%	0.12%	0.35%

[0066] 表 3：溶出曲线 (中国药典, 0.1N 盐酸, 1000mL, 桨法 50rpm)

[0067]

加速时间	3min	10min	15min	30min	45min	60min
0 月	87%	94%	96%	99%	99%	99%
1 月	86%	92%	94%	97%	98%	100%
2 月	86%	94%	95%	98%	99%	100%
3 月	84%	91%	94%	97%	97%	97%
6 月	88%	95%	98%	100%	101%	101%

[0068] 各项检测结果说明，根据本发明制备的恩替卡韦片产品质量好，性质稳定。