

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200610106518.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 27 日

[11] 公开号 CN 1883459A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 31/12 (2006.01)

[22] 申请日 2006.7.11

[21] 申请号 200610106518.9

[71] 申请人 杨喜鸿

地址 266033 山东省青岛市四方区鞍山二路
36 号 10 号楼 1 单元 404 室

[72] 发明人 杨喜鸿

权利要求书 4 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

恩替卡韦的肠溶制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种恩替卡韦的肠溶制剂及其制备方法。包括恩替卡韦肠溶微丸、恩替卡韦肠溶片剂、恩替卡韦肠溶硬胶囊、恩替卡韦肠溶软胶囊、恩替卡韦肠溶颗粒、恩替卡韦肠溶微囊等。恩替卡韦肠溶制剂改变了普通口服制剂的吸收程序和状态，达到了肠部控释和集中吸收的目的，不仅能改善制剂的生物利用度，也使得食物对肠溶制剂药物效能的影响大大减小，从而使患者口服恩替卡韦制剂的“窗口期”时间延长。

1. 一种口服给药的恩替卡韦肠溶制剂, 它包含:
含有恩替卡韦的中间体制剂; 和
沉积在所述中间体制剂上的肠溶衣。

2. 权利要求 1 所述的恩替卡韦肠溶制剂, 进一步在含有恩替卡韦的中间体制剂和肠溶衣之间存在隔离层, 并且隔离层的成份至少一种选自羟丙基甲基纤维素、水溶性欧巴代、甲基纤维素、聚维酮、聚乙二醇。

3. 权利要求 1 所述的恩替卡韦肠溶制剂, 其特征在于所述中间体制剂选择性的包括: 填充剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、湿润剂、表面活性剂;

其中, 填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、交联羧甲基纤维素钠, 稀释剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、右旋糖酐、葡萄糖、聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、硫酸钙、磷酸氢钙、植物油, 崩解剂至少一种选自低取代羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠, 润滑剂至少一种选自硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸镁, 湿润剂或粘合剂至少一种选自纯水、乙醇、丙酮、淀粉浆、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、各种纤维素, 表面活性剂选至少一种自十二烷基硫酸钠、吐温类、司盘类。

4. 权利要求 1 所述的恩替卡韦肠溶制剂, 其特征在于所述肠溶衣包含肠溶包衣材料和选择性的增塑剂;

其中, 肠溶包衣材料至少一种选自自聚丙烯酸树脂、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、乙基纤维素(EC)、醋酸纤维素苯三酸酯(CAT)、聚乙烯醇酞酸酯(PVAP)、肠溶欧巴代、羧甲基乙基纤维素、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、二酮哌嗪聚合物、虫胶、玉米朊, 增塑剂至少一种选自柠檬酸三乙酯(TEC)、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇(PEG)、十六烷

醇、甘油三乙酸酯、虫胶、十八醇。

5. 权利要求 1 所述的恩替卡韦肠溶制剂, 它包括恩替卡韦肠溶微丸、恩替卡韦肠溶片、恩替卡韦肠溶硬胶囊、恩替卡韦肠溶软胶囊、恩替卡韦肠溶颗粒、恩替卡韦肠溶微囊。

6. 一种恩替卡韦肠溶微丸, 从内到外包含含有恩替卡韦的丸芯和包裹在丸芯外面的肠溶衣。

7. 权利要求 6 所述的恩替卡韦肠溶微丸, 呈圆球状, 其直径大小为 0.1~2.5mm, 优选直径大小为 0.3~2mm, 更优选直径大小为 0.4~1.5mm, 特别优选直径大小为 0.5~1.2mm。

8. 权利要求 6 所述的恩替卡韦肠溶微丸, 每一粒小丸为一个释放单元, 其中每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0001~0.5mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0002~0.1mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0003~0.01mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0004~0.008mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0005~0.006mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0006~0.004mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0007~0.003mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0008~0.002mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0009~0.001mg。

9. 一种含有恩替卡韦微丸的可胃溶或肠溶的胶囊剂, 其特征在于:

(1) 微丸直径大小为 0.1~2.5mm, 优选直径大小为 0.3~2mm, 更优选直径大小为 0.4~1.5mm, 特别优选直径大小为 0.5~1.2mm;

(2) 每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0001~0.1mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0002~0.01mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0004~0.008mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0005~0.006mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0006~0.004mgmg, 优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0007~0.003mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0008~0.002mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0009~0.001mg;

(3)微丸外观呈圆滑规整、粒径均一的球状。

10. 权利要求 6、7、8、9 所述恩替卡韦微丸的制备方法, 包括将含有恩替卡韦的药用辅料或空白药用辅料制成可塑性的湿物料, 通过挤出机将其挤成圆条状, 再于滚圆机中将圆柱形物料切割滚制成大小均匀规整的球形, 即得到恩替卡微丸或空白丸芯。

11. 权利要求 6、7、8、9 所述恩替卡韦微丸的制备方法, 包括将恩替卡韦以溶液、混浊液或干燥粉末通过离心包衣造粒的形式沉积在空白丸芯的表面而形成微丸, 进一步地, 对恩替卡韦微丸进行包裹肠溶衣材料, 便得到本发明恩替卡韦肠溶微丸。

12. 一种恩替卡韦肠溶片, 包括片剂形式的片芯和包裹该片芯的肠溶衣, 该片芯含有恩替卡韦, 和选择性的含有填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

13. 权利要求 12 所述恩替卡韦肠溶片的制备方法, 包括:

(1)将恩替卡韦与药用辅料通过湿法制粒压片而得到含有恩替卡韦的片芯, 或者将药用辅料通过湿法制粒压制空白片芯, 再通过包衣的方法将恩替卡韦沉积在空白片芯上而得到含有恩替卡韦的片芯;

(2)对含有恩替卡韦的片芯包裹肠溶衣。

14. 一种恩替卡韦肠溶硬胶囊, 由普通的硬胶囊壳和灌装在其中的含有恩替卡韦的内容物组成, 内容物可以是肠溶微丸、肠溶颗粒、肠溶微囊。

15. 一种恩替卡韦肠溶硬胶囊, 由肠溶型的硬胶囊壳和灌装在其中的含有恩替卡韦的内容物组成, 内容物可以是微丸、颗粒、微囊、混合粉末。

16. 一种恩替卡韦肠溶软胶囊, 由软质囊壳和包裹在其中的含有恩替卡韦的液态或软粘态的内容物组成, 并且在软质囊壳外面包裹有肠溶衣或将软质囊

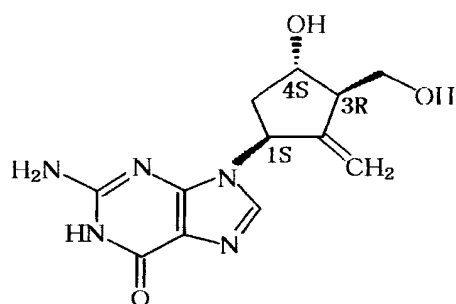
壳用甲醛浸渍处理。

17. 一种治疗乙型肝炎病毒感染的方法, 该方法包括给予患者口服权利要求 1 至 5 中任意一项所述的恩替卡韦肠溶制剂。

恩替卡韦的肠溶制剂及其制备方法

技术领域 本发明属于医药技术领域,涉及恩替卡韦的恩替卡韦的肠溶制剂及其制备方法。

背景技术 恩替卡韦(Entecavir)是一种鸟嘌呤核苷类似物,化学名称为 2-氨基-9-[(1S, 3R, 4S)-4-羟基-3-羟甲基-2-亚甲基环戊基]-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮,分子结构式如下:



, 分子式 $C_{12}H_{15}N_5O_3$ 。

美国专利 US 5, 206, 244 公开了恩替卡韦和其在治疗乙型肝炎的用途。国际公布 WO 98/09964 和 WO 2004/052310 分别公开了两种改进了的恩替卡韦的合成方法。美国专利申请 US-2001-0033864-A1 和 PCT 专利申请 WO 01/64421 A1 公开了含有低剂量恩替卡韦的制剂组合物。

恩替卡韦是一种高效的抗病毒剂,临床研究已经显示了对乙肝病毒良好的抑制作用,由于恩替卡韦抗乙肝病毒的活性非常高,非常低的剂量就足以达到期望的治疗效果,一般成人每日口服 0.5mg 或 1mg 恩替卡韦即可达到很好的治疗作用。

目前国内外上市的恩替卡韦的药物制剂为口服的普通胃溶剂型,如片剂和口服液,进食会导致对恩替卡韦吸收的延迟,进而导致吸收障碍和生物利用度下降,因此在使用此类普通的胃溶剂型时应空腹口服(恩替卡韦片/博路定™说明书要求),至少在餐前或餐后两个小时服用才能达到较好的药物吸收,由于此种

药物的服用周期一般均在一年以上, 由于每天服药的“窗口期”(指按说明书服药的时间范围)十分短, 加之现代生活节奏加快, 要长期坚持在空腹或至少在餐前或餐后两个小时服用药物, 对患者的使用带来很大不便, 不利患者坚持服用和顺从, 也给治疗疾病带来不便。另外, 胃液具有中强度的酸性, 尤其在空腹时酸性更强, 达到了强酸性程度, 对恩替卡韦的稳定性和药用活性也有很大的影响, 恩替卡韦的胃溶制剂在长期使用还可引起胃肠道的副作用, 如恶心、呕吐、胃液介质的紊乱等副作用。

发明内容 恩替卡韦化学物质在水中是呈弱碱性的, 这与人体肠道的 pH 值是十分接近的。本发明的目的是提供一种恩替卡韦的肠溶制剂及其制备方法。

肠溶的药物制剂, 应当使该制剂在口服后通过患者的胃时不产生或很少产生活性成份的溶出, 而在离开胃部进入肠道时可以较快地溶解并释放出活性成份。这种制剂通常是微丸、片剂、胶囊的形式, 并用肠溶材料进行处理, 如包衣、涂层、包裹等, 所述肠溶材料在酸性环境如胃中不溶, 而在接近中性环境或碱性环境如肠中是可溶的。

本发明提供的一种口服给药的恩替卡韦肠溶制剂, 它包含:

含有恩替卡韦的中间体制剂; 和

沉积在所述中间体制剂上的肠溶衣。

上述的“中间体制剂”是指相对最终得到的肠溶制剂而言, 它是用适宜的药用辅料加工制成的, 它可以是微丸、片剂、硬胶囊、软胶囊、颗粒、微囊, 等等, 与此对应的最终得到的肠溶制剂分别是肠溶微丸、肠溶片、肠溶硬胶囊、肠溶软胶囊、肠溶颗粒、肠溶微囊, 等等;

上述“含有恩替卡韦的中间体制剂”是指中间体制剂里存在着恩替卡韦化学成份, 恩替卡韦作为药剂中具有治疗作用的活性成份, 它的存在形式, 既可以与药用辅料均匀混合的混合体, 也可以是以独立的化学成份附着在中间体制剂上或被中间体制剂独立地包埋在内部;

上述“沉积在所述中间体制剂上的肠溶衣”是指以附着、粘附、包裹、包

埋、聚集、覆盖等形式存在或作用的一层保护性涂层,并且它是能在肠液环境中溶解的,也称之为肠溶层。

本发明提供的口服恩替卡韦的肠溶制剂,含有恩替卡韦、肠溶包衣材料和药用辅料,该制剂在胃中基本不释放恩替卡韦,而在肠道中能够完全或大部份地释放出恩替卡韦。

其中,本发明所指恩替卡韦不仅包括恩替卡韦的各种晶型、非晶型结构、水合物、溶剂化物等形式,还包括恩替卡韦的可药用衍生物盐,例如但不限于恩替卡韦的钠盐、钾盐,还包括可药用酸加成盐,例如不限于恩替卡韦的盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、枸橼酸盐、草酸盐、硫酸盐,等等,这些都是恩替卡韦以不同的盐或缔合物存在的形式,并不改变它的药理作用,在本发的申请文件中,如果没有特殊说明,均认为这些盐或缔合物的形式与恩替卡韦是等效的、相同的、一致的,并且在本发明的权利要求书和说明书中,均可以用这些盐或缔合物的形式代替恩替卡韦,在实施例中应用恩替卡韦的这些盐或缔合物时,它们之间可以按恩替卡韦的分子式来进行用量换算,例如 0.5mg 的恩替卡韦相当于 0.57mg 恩替卡韦盐酸盐,相当于 0.54mg 恩替卡韦钠盐。

本发明所述沉积在中间体制剂上的肠溶衣包含肠溶包衣材料和选择性(选择性是指可选用,也可不用)的增塑剂,肠溶包衣材料至少一种选自聚丙烯酸树脂(如 Eudragit L30D-55, Eudragit L100-55)、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、乙基纤维素(EC)、醋酸纤维素苯三酸酯(CAT)、聚乙烯醇酞酸酯(PVAP)、肠溶欧巴代、羧甲基乙基纤维素、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯、二酮哌嗪聚合物、虫胶、玉米朊。

肠溶包衣材料的选择可以从不同生产厂商处购买到不同性能规格的商品,举例:聚丙烯酸树脂就有许多规格的产品,例如 Eudragit L30D-55, Eudragit L100-55,其中 Eudragit L30D-55 是一种水溶性丙烯酸树脂分散体,是一种从甲基丙烯酸和乙基丙烯酸衍生出的阴离子聚合物,它是以含 30%干漆状物的水溶性

分散物形式购得(德国 Rohm-Pharma 公司生产),还有国产的聚丙烯酸Ⅱ树脂、聚丙烯酸Ⅲ树脂等型号;再例如肠溶欧巴代包衣材料就存在欧巴代 OY-P-7171、欧巴代 Sureteric、欧巴代-93018359 等不同规格;再例如羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯有 HP-50 和 HP-55 型号等。

选择肠溶包衣材料使恩替卡韦成份在制剂到达小肠或 pH 值高于 4.5 的区域时释放出来。优选 pH 敏感的包衣材料是在低 pH 值的胃液环境中保持完整而在小肠的 pH 下崩解或溶解,而人体小肠的 pH 值从十二指肠部的 pH6.5 逐渐升高到小肠远端(回肠)的 7.2。

大部份肠溶包衣材料需要添加增塑剂以得到最佳的结果,增塑剂可作为增强肠溶包衣材料的成膜性能和防止包衣层开裂,增塑剂至少一种选自柠檬酸三乙酯(TEC)、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇(PEG)、十六烷醇、甘油三乙酸酯、虫胶、十八醇,等等。

通常,在制剂的肠溶层中加入粉末状赋形剂如滑石粉、单硬脂酸甘油酯、二氧化硅等,以增加层的厚度、使其坚固、减少静电荷,也可以加入抗粘剂如硬脂酸镁,以避免在包衣操作时中间制剂之间发生粘连。

进一步的,含有恩替卡韦的中间体制剂和肠溶衣之间还可以存在隔离层,用以将肠溶层中的树脂与药层中的活性成份隔离开,避免树脂对药物活性成份的影响,并且隔离层的成份一般是易于成膜的水溶性材料,至少一种选自羟丙甲基纤维素、欧巴代、甲基纤维素、聚维酮、聚乙二醇等。

中间体制剂是用适宜的药用辅料加工制成的,它可选择性的包括填充剂(用于制备空白的中间体制剂)、稀释剂(用于稀释或分散恩替卡韦成份)、崩解剂、润滑剂、粘合剂、湿润剂、口味改良剂、表面活性剂。填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、交联羧甲基纤维素钠。稀释剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、右旋糖酐、葡萄糖、聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、硫酸钙、磷酸氢钙、植物油。崩解

剂至少一种选自低取代羟丙纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠。润滑剂至少一种选自硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸镁。湿润剂或粘合剂至少一种选自纯水、乙醇、丙酮、淀粉浆、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、各种纤维素。表面活性剂选至少一种自十二烷基硫酸钠、吐温类、司盘类。应当说明,以上物料包括它们可能的不同型号,例如聚乙二醇按其分子量分布,存在有聚乙二醇 200、聚乙二醇 400、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 等型号,吐温类包括吐温-80、吐温-60、吐温-85 等。

本发明恩替卡韦肠溶制剂,肠溶包衣材料的选择、以及肠溶包衣溶液的制备对于产品质量有十分重要的影响,肠溶包衣在崩解前可在需要的时间内抵抗胃酸的作用,并可保证药物在胃的下部或小肠上部释放,本发明肠溶包衣的制备,将肠溶包衣材料在适宜的溶剂中溶解,视需要还可加入适宜的增塑剂,便可得到肠溶包衣溶液(溶液或悬浮液),用该肠溶包衣液对所制得的含恩替卡韦的中间体制剂(指未最终加工完成的中半成品制剂,如未包肠溶液衣的素片、未包肠溶液衣的硬/或软胶囊、未包肠溶液的微丸、未包肠溶液的颗粒等)进行包裹肠衣并干燥。

能够溶解,肠溶包衣材料的适宜溶剂可根据肠溶包衣材料的性能及制备条件来选择,如丙烯酸树脂可用水、丙酮、甲/乙醇、异丙醇、二氯甲烷,因为肠溶包衣材料在酸性环境中是不溶解的,在制作时可加入氢氧化钠、氢氧化铵(氨水)等碱性物质来提高肠溶包衣材料的溶解性能和后序包衣加工时的质量稳定性,也可以调整制剂在肠道中的溶解性能。例如用包括 Eudragit L30D-55 和增塑剂(邻苯二甲酸二乙酯)肠溶包衣材料包覆中间体制剂时,在肠溶包衣材料混悬液的制备中,用氢氧化钠溶液调节混悬液 pH 值至 5.0 ± 0.1 ,将肠溶包衣材料混悬液调节至 pH=5.0,优点在于 pH=5.0 时肠溶包衣材料可以在肠中只需少量碱性物质使 pH 到达 5.5 就能快速崩解,当然,将肠溶包衣液 pH 值调至 5.0 ± 0.1 并不是关键性的,也可以根据具体处方的需要将 pH 值调至 5.2 或 5.4。

本发明中,对恩替卡韦的中间体制剂进行包裹肠溶液的过程,可在包衣锅、

沸腾床、流化床包衣装置等设备中进行,肠溶衣可以通过常规涂敷方法涂敷到中间体制剂或通过流化床涂敷装置喷涂(喷雾)到中间体制剂上,再进一步干燥即可得到肠溶包衣制剂,这是本领域内技术人员应当熟知的,当然,根据需要,调整包衣操作时间和肠溶包衣的含量,可得到不同厚度的肠溶衣,肠溶衣厚度的大小不同也可以引起制剂在肠道中的溶解性能和时限的变化。用上述包衣的方法,也可以对中间体制剂进行底衣层(中间体制剂与药层之间)、隔离层(药层与肠溶层之间)、恩替卡韦药层的包裹等多个包衣步骤。

更进一步地,在中间体制剂和药层之间还可以存在底衣层,以缓冲恩替卡韦药层与与中间体制剂的接触,在药层和肠溶层之间还可以存在隔离层,用以将肠溶层中的树脂与药层中的活性成份隔离开,避免树脂对药物活性成份的影响。底衣层和隔离层的成份一般是易于成膜的水溶性材料,如,羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚维酮、聚乙二醇等。底衣层和隔离层的成份一般是易于成膜的水溶性材料,如,羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚维酮、聚乙二醇等;恩替卡韦药层的包裹中,既可以是将恩替卡韦在适宜的溶剂(如水、醇)中形成溶液或悬浮液,以喷涂形式沉积到中间体制剂上形成单独的药层(药层中不含药用辅料),也可以是将粘合剂(如聚维酮、淀粉浆等)、药用辅料(如易成膜材料羟丙甲基纤维素,释释剂乳糖、蔗糖等)与恩替卡韦在适宜的溶剂(如水、醇、丙酮)中形成混合溶液或混合悬浮液,再以喷涂形式沉积到中间体制剂上形成含有药用辅料的药层,还可以是将中间体制剂表面湿润后把恩替卡韦干燥细粉或含有恩替卡韦和药用辅料均匀混合后的干燥细粉粘附在中间体制剂表面上。

本发明提供的恩替卡韦的肠溶制剂,还可以含有其它服务于不同目的辅料,如隔离层剂、遮光剂、抗氧剂,肠溶层中还可包含适宜的色素,如食用柠檬黄、二氧化钛、各种氧化铁、桃红色色素,等等,用以改善制剂的外观和色泽。

在本发的恩替卡韦肠溶制剂中,还可以在肠溶层上涂覆或包裹最外层,最外层通常可以改善产品的外观及产品的处理、贮藏和可机械加工特性,此外还可带来其它益处。最简单的外层是少量的、约不到 1%的抗静电成份如滑石粉或

二氧化硅等, 另一种简单的最外层是少量的、约 1% 的蜡, 如蜂蜡, 所述蜂蜡熔融在流动的肠溶制剂上以进一步使制剂光滑、减少静电荷、防止制剂粘连在一起的趋势并增加表面疏水性; 更复杂的最外层可构成最后一层由组份喷雾形成的层, 例如, 可以涂覆胃溶型欧巴代、聚合材料如羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等的薄层, 涂覆量为约 2% 至约 10%, 聚合材料还可以带有遮光剂(如二氧化钛)、增容剂(如滑石粉)或着色材料, 特别是不透明的细微着色剂如食用柠檬黄、二氧化钛、各种氧化铁、桃红色色素, 等等, 用以改善制剂的外观和色泽。这种最外层可在胃中迅速溶解, 露出肠溶层保护的含有恩替卡韦的制剂, 但最外层改善了药品的外观并可保护产品防止机械损伤。

当制备本发明恩替卡韦肠溶硬胶囊时, 可允许有两种不同的形式, 一种形式是胃溶型的硬胶囊壳里灌装肠溶型的内容物, 肠溶型的内容物可以是肠溶微丸、肠溶颗粒、肠溶微囊等, 这种胶囊壳会在胃液中融化而释放出肠溶型的内容物, 但肠溶型的内容物在胃液中基本上是不会崩解而释放出活性成份恩替卡韦, 只有当这些肠溶型的内容物到达接近中性或碱性的肠道环境中时才会崩解而释放出恩替卡韦, 从而达到在肠道吸收的作用。另一种形式是肠溶型的硬胶囊壳里灌装能在胃和肠中均溶解的内容物, 内容物可以是微丸、颗粒、微囊、混合粉末等, 如果囊壳接口不严实, 可将囊壳接口处用肠溶型材料密封, 这种肠溶型的硬胶囊壳不会在酸性的胃液中溶解, 而会在到达接近中性或碱性的肠道环境中时才会溶解而释放出含有恩替卡韦的内容物, 肠溶型的硬胶囊壳通常可以从专业生产药用辅料的厂商处购得, 且规格容量大小根据所需是可以不同的。

本发明提供的恩替卡韦肠溶制剂, 包括恩替卡韦肠溶微丸、恩替卡韦肠溶片剂、恩替卡韦肠溶硬胶囊、恩替卡韦肠溶软胶囊、恩替卡韦肠溶颗粒、恩替卡韦肠溶微囊等, 以上这些制剂都能实现使活性成份恩替卡韦在肠道里溶出和吸收, 但不同的恩替卡韦肠溶制剂各自有其不同的结构特性和制备方法, 本发明将详细提供恩替卡韦肠溶微丸、恩替卡韦肠溶片剂、恩替卡韦肠溶硬胶囊、恩替卡韦肠溶软胶囊、恩替卡韦肠溶颗粒、恩替卡韦肠溶微囊, 以及它们的制备方法。

恩替卡韦微丸剂和肠溶微丸

本发明提供一种恩替卡韦微丸和肠溶微丸,微丸(micropills)指直径小于2.5mm的各类球形或类球形的药剂。本发明恩替卡韦肠溶微丸,从内到外包含含有恩替卡韦的丸芯和包裹在丸芯外面的肠溶衣。

上述“含有恩替卡韦的丸芯”是指丸芯存在着恩替卡韦化学成份,恩替卡韦作为药剂中具有治疗作用的活性成份,它的存在形式,既可以是与药用辅料均匀混合的混合物,也可以是以独立的化学成份附着在空白丸芯上或被空白丸芯独立地包埋在内部,通常可以在空白丸芯的外层包裹含有恩替卡韦的药层作为丸芯,药层的外面再进一步包裹肠溶层。

更进一步地,当丸芯是恩替卡韦与药用辅料均匀混合的混合物时,选择适宜的、不同的药用辅料(或载体)与恩替卡韦混合而制成的丸芯,可以控制或改变恩替卡韦的溶出速度,例如可以是缓释的、速释的、或控释的。

应当说明的是,空白丸芯是指不含药物活性成份的预制成型的微球状丸,是一种中间体药用辅料,通常外观很圆,用于空白丸芯的辅料主要有填充剂和粘合剂,视需要还可加入一定量的崩解剂、致孔剂、润滑剂和表面活性剂等,不仅能改善它的溶解、崩解、外观圆整性,也可以改善它的进一步的可加工性,如包衣性、易于干燥等性能。

更进一步地,在丸芯和药层之间还可以含有底衣层,以缓冲恩替卡韦药层与与丸芯的接触,在药层和肠溶层之间还可以含有隔离层,用以将肠溶层中的树脂与药层中的活性成份隔离开,避免树脂对药物活性成份的影响。底衣层和隔离层的成份一般是易于成膜的水溶性材料,如,羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚维酮、聚乙二醇等。

本发明恩替卡韦肠溶微丸,呈圆球状,其直径大小为0.1~2.5mm,优选直径大小为0.3~2mm,更优选直径大小为0.4~1.5mm,特别优选直径大小为0.5~1.2mm。例如具体的直径大小为0.2mm、0.3mm、0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1mm、1.5mm、2mm等。

在上述微丸中,每一粒小丸为一个制剂单元和释放单元,其中每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0001~0.5mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0002~0.1mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0003~0.01mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0004~0.008mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0005~0.006mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0006~0.004mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0007~0.003mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0008~0.002mg,

优选每粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0009~0.001mg。

当按照本发明的肠溶微丸给患者服用时,剂量根据患者的需要和疾病的严重程度而改变,所用的剂量通过加减微丸的个数来调节,例如可以摄入 620 粒的含恩替卡韦 0.0008mg/粒的微丸来治疗 HBV 感染的初治患者。

本发明微丸的制备,为了得到圆滑规整、粒径大小均一度高的球状微丸,可采用以下几种成丸方法:

1. 挤压-滚圆成丸法:将含有恩替卡韦的药用辅料或空白药用辅料制成可塑性的湿物料,通过挤出机将其挤成圆条状,再于滚圆机中将圆柱形物料切割滚制成大小均匀规整的球形,即得到恩替卡微丸或空白丸芯。用此法所得微粒大小均匀、粒度分布窄、药物含量均匀。所需装置主要有挤出机和滚圆机。

当然,空白丸芯也可以从专业生产和出售药用辅料的厂商处购买到。空白微丸中不含有恩替卡韦成份,在得到空白微丸后,可进一步通过向空白微丸的表面包裹一层含恩替卡韦的药层即得到恩替卡韦微丸,包裹药层的方法很多,例如可以用恩替卡韦水溶液或含有粘合剂的水溶液在流化床中进行喷涂包衣并干燥。

进一步地,对恩替卡韦微丸进行包裹肠溶衣材料,便得到本发明恩替卡韦肠溶微丸。视需要,在恩替卡韦微丸与肠溶衣层之间还可以含有隔离层,用以将肠溶衣层中的树脂与药层中的活性成份隔离开,避免树脂对药物活性成份的影响。

2. 离心层-流化造丸法:将恩替卡韦以溶液、混浊液或干燥粉末通过离心包衣造粒的形式沉积在空白丸芯的表面而形成微丸,进一步地,对恩替卡韦微丸进行包裹肠溶衣材料,便得到本发明恩替卡韦肠溶微丸。

在这种制备方法中,空白丸芯经鼓风机风力作用向上抛离心翻转,并产生特殊的运行轨迹,形成具有较好圆整度的微丸。而且由于有核芯的存在,微丸粒径分布范围窄,药物粘附于外层,表面积较大,生物利用度高,微丸具有适宜的机械强度。

当然,微丸的制备方法还有包衣锅法、球晶造粒法、乳化法、沸腾床制粒包衣、振荡滴制法等。

当然,可以理解的,以上方法还可以用来制备空白丸芯,例如用离心造粒法制备微晶纤维素空白丸芯,用挤出-滚圆法制备蔗糖-淀粉空白丸芯。

微丸在进行包衣时,可在包衣锅中进行,也可在沸腾床中进行。

特别的,由于微丸具有很大的比表面积,将恩替卡韦制成圆滑规整、粒径均一的球状微丸,对于药物溶出、释放、吸收等方面有重要意义,特别的,本发明提供一种含有恩替卡韦微丸的可胃溶或肠溶的胶囊剂,其特征在于:

(1)微丸直径大小为 0.1~2.5mm,优选直径大小为 0.3~2mm,更优选直径大小为 0.4~1.5mm,特别优选直径大小为 0.5~1.2mm,例如具体的直径大小为 0.2mm、0.35mm、0.45mm、0.55mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1mm、1.5mm、2mm 等;

(2)每一粒微丸中恩替卡韦的含量为 0.0001~0.1mg,优选恩替卡韦的含量为 0.0002~0.01mg,优选恩替卡韦的含量为 0.0004~0.008mg,优选恩替卡韦的含量为 0.0005~0.006mg,优选恩替卡韦的含量为 0.0006~0.004mg,优选恩替卡韦的含量为 0.0007~0.003mg,优选恩替卡韦的含量为 0.0008~0.002mg,优选恩替卡韦的含量为 0.0009~0.001mg;

(3)微丸外观呈圆滑规整、粒径均一的球状。

上述含有恩替卡韦微丸的胶囊剂可以在胃液中崩解或溶解而释放出恩替卡

韦,进一步地,也可对上述含有恩替卡韦微丸的胶囊的胶囊壳进行包裹肠溶衣而形成肠溶胶囊,达到在肠液中崩解或溶解而释放出恩替卡韦。

可以想到,本发明提供一种胶囊剂,包含有大量上述的微丸,每一粒微丸都是一个独立的载药和释药单元,它可能含有比国际公布 WO 01/64421 A1 所公开的低剂量制剂更低含量的恩替卡韦,而且微丸的直径大小高度均一,粒径大小的差异率应当不超过 20%,粒径大小的差异率最好不超过 15%,优选粒径大小的差异率不超过 10%,微丸粒径大小和差异率是表征微丸整体质量的关键因素,它直接影响着微丸药剂的质量和在体内释药及吸收的程度,它是一种高度集中的药剂集合体,口服一粒含有大量微丸的胶囊相当于口服大量次数的独立的载药单元和释药单元。

应当说明,粒径大小的差异率是指抽检一定数量微丸(如 500 粒、1000 粒,甚至 2000 粒),测其粒径并计算平均值,再用下面的两个公式来计算,

粒径大小的差异率=(所抽检的某最大粒径-所抽检的平均粒径)÷所抽检的平均粒径×100% ,或

粒径大小的差异率=(所抽检的平均粒径-所抽检的某最小粒径)÷所抽检的平均粒径×100% 。

本发明恩替卡韦微丸制剂,外形美观,流动性好,释药稳定、可靠、均匀,具有较大比表面积,溶出快,生物利用度高,它的特点是以每个小丸为一个释放单元,个别单元不规则的释药对整体剂量的释药行为影响不大。通过调整含药膜衣厚度和膜衣处方或分组膜衣处方,可很好控制单个剂量的释药行为,降低产生突释的可能性。

恩替卡韦肠溶片

本发明还提供了恩替卡韦肠溶片及其制备方法。一种恩替卡韦肠溶片,包括片剂形式的片芯和包裹该片芯的肠溶衣,该片芯含有恩替卡韦,和选择性的含有填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

本发明所述的含有恩替卡韦的片芯,其中恩替卡韦在片芯中的存在形式有两种情况:一是恩替卡韦与药用辅料(粘合剂或填充剂、崩解剂和润滑剂)通过湿法制粒压片而得到含有恩替卡韦的片芯(或称之为素片),其中的恩替卡韦与药用辅料呈混合均匀的状态,选用不同的药用辅料的配方,可制成不同释药性能的片芯,如缓释或速释的片芯;二是将药用辅料通过湿法制粒压制空白片芯,再通过包衣的方法将恩替卡韦药层沉积在空白片芯上而得到含有恩替卡韦的片芯。进一步对上述含有恩替卡韦的片芯包裹肠溶衣层,便得到本发明恩替卡韦肠溶片。视需要,在含有恩替卡韦的片芯与肠溶衣层之间还可以含有隔离层,用以将肠溶衣层中的树脂与片芯中的活性成份隔离开,避免树脂对药物活性成份的影响。

片剂的制备应当是本领域技术人员熟知的,通常采用湿法制粒而制得到。

恩替卡韦肠溶硬胶囊

本发明还提供恩替卡韦肠溶硬胶囊及其制备方法。

一种恩替卡韦肠溶硬胶囊,由胶囊壳和灌装在其中的含有恩替卡韦的内容物组成,本发明恩替卡韦肠溶硬胶囊,可允许有两种不同的形式,一种形式是普通的硬胶囊壳里灌装肠溶型的内容物,肠溶型的内容物可以是肠溶微丸、肠溶颗粒、肠溶微囊等,这种胶囊壳会在胃液中融化而释放出肠溶型的内容物,这种肠溶型的内容物在胃液中基本上是不会崩解而释放出活性成份恩替卡韦,只有当这些肠溶型的内容物到达接近中性或弱碱性的肠道环境中时才会崩解而释放出恩替卡韦,从而达到在肠道吸收的作用。另一种形式是肠溶型的硬胶囊壳里灌装能在胃和肠中均溶解的内容物,内容物可以是微丸、颗粒、微囊、混合粉末等,如果囊壳接口不严实,可将囊壳接口处用肠溶型材料密封,这种肠溶型的硬胶囊壳不会在酸性的胃液中溶解,而会在到达接近中性或弱碱性的肠道环境中时才会溶解而释放出含有恩替卡韦的内容物,肠溶型的硬胶囊壳通常可以从专业生产药用辅料的厂商处购得,且规格容量大小根据所需是可以不同的。选用不同的药用辅料的配方,可制成不同释药性能的内容物,如缓释或速释的内容物制成缓

释或速释的恩替卡韦肠溶硬胶囊。

恩替卡韦肠溶软胶囊

本发明还提供恩替卡韦肠溶软胶囊及其制备方法。

一种恩替卡韦肠溶软胶囊,由软质囊壳和包裹在其中的含有恩替卡韦的内容物组成,并且在软质囊壳外面包裹有肠溶衣。其中内容物为液态或软粘态,通常由聚乙二醇、植物油(如大豆油、玉米油、氢化棕榈油、花生油等)、丙二醇、丙三醇和添加适宜的药用辅料制成;软质囊壳由明胶添加适宜的药用辅料制成。本发明恩替卡韦肠溶软胶囊的制备可采用压制法和滴制法制备,压制法即采用压制机将含有恩替卡韦的液态或软粘态的内容物用囊壳胶片包裹后再进一步对软质囊壳包肠溶衣,用不同的模具可压制成不同形状的较胶囊,如球形、椭球形等;滴制法即利用囊材胶液与液态内容物为两相,采用滴制机使囊材胶液将液态内容物包裹后,滴入冷凝液中使囊材胶液凝固,在表面张力作用下形成球形,再进一步对软质囊壳包肠溶衣。

也可以对明胶外壳在甲醛液中进行浸渍操作,即用甲醛处理囊壳,使与明胶发生胺缩醛反应,在囊壳表面形成一层在胃液中不溶解的甲醛明胶,甲醛明胶中已无氨基,失去与酸结合的能力而不能在胃液中溶解,但由于仍有羧基,可以在肠液的碱性介质中溶解并释放出内容物。

恩替卡韦肠溶颗粒

本发明还提供恩替卡韦肠溶颗粒及其制备方法。

一种恩替卡韦肠溶颗粒,由含有恩替卡韦的颗粒和包裹颗粒的肠溶衣组成。恩替卡韦的颗粒由恩替卡韦与适宜的药用辅料通过湿法制粒得到,将颗粒进一步包裹肠溶衣即得到恩替卡韦肠溶颗粒。

恩替卡韦肠溶微囊

本发明还提供恩替卡韦肠溶微囊及其制备方法。

本发明恩替卡韦肠溶微囊是以恩替卡韦为囊心物,以肠溶材料为囊材将囊心物包裹而形成的微小囊状物,称为微囊(microcapsules),制备微囊的过程称

微囊化。

肠溶微囊与肠溶微丸的区别在于微囊的颗粒微小,可小至粒径为 20 微米甚至更小,制备方法也不同,本发明恩替卡韦肠溶微囊可采用溶剂-非溶剂法,是指在某种肠溶材质的溶液中,加入一种对该肠溶材质不可溶的液体(非溶剂),引起相分离而将含恩替卡韦的囊心物包成微囊而形成本发明恩替卡韦肠溶微囊。将恩替卡韦肠溶微囊灌装于明胶胶囊中,可得肠溶胶囊。

经测定,本发明恩替卡韦肠溶制剂(微丸、片、胶囊、颗粒、微囊)在人工胃液(pH1.2 的盐酸介质)中不溶或溶解释药量不超过 5%,而在人工肠液(pH6.8 的磷酸盐缓冲液)30min 内,制剂会迅速崩解释放完全,符合中国药典对肠溶制剂的要求,达到了肠溶的目的。

本发明恩替卡韦肠溶制剂的优点:在胃中不溶,而是在接近中性的肠道中溶解,避免了胃酸对恩替卡韦活性成份的影响,也避免了长期服药对胃环境的影响而产生恶心、呕吐等副作用,而且改变了普通口服制剂的吸收程序和状态,达到了肠部控释和集中吸收的目的,不仅能改善制剂的生物利用度,也使得食物对肠溶制剂药物效能的影响大大减小。

恩替卡韦是极高效的抗乙肝病毒药,由于本发明提供的恩替卡韦肠溶制剂,改变了普通口服制剂的吸收程序和状态,达到了肠部控释和集中吸收的目的,不仅能改善制剂的生物利用度,也使得食物对肠溶制剂药物效能的影响大大减小,从而使患者口服本发明恩替卡韦肠溶制剂的“窗口期”时间延长,而不必拘泥于空腹或餐前、餐后 2 小时服药的“窗口期”,对于长期使用它作为抗乙肝病毒剂的患者,相比使用恩替卡韦的普通口服制剂具有良好优点和患者易于顺存使用的性能,而长期坚持服药治疗对患者的康复和治疗效果又是至关重要的,避免了患者因为某一天错过服药“窗口期”而不能按处方说明书的要求服用而导致药效的降低,也避免了患者在当今的快节奏生活和工作中无法适应严格的服药“窗口期”而漏服,也避免了患者不能耐受而自动放弃或改变服药“窗口期”,因此,本发明还提供一种治疗乙型肝炎病毒感染的方法,该方法包括给予患者口

服本发明的恩替卡韦肠溶制剂。

本发明提供的恩替卡韦肠溶制剂, 给予患者口服使用, 最佳的服药时间为:

- (1) 餐前、餐后服药或空腹服药;
- (2) 在早餐、午餐或晚餐的第一口食物入口前服药, 优选在第一口食物入口前 10min 服用, 最优选在第一口食物入口前 30min 至 60min 服用;
- (3) 在餐后 10min 至 60min 服用。

以上服用恩替卡韦肠溶制剂的时间均可以使患者获得药物良好的生物利用度, 用于治疗乙型肝炎病毒的感染。

具体实施方式 在本发明的实施过程中, 本领域普通技术人员在不脱离本发明的范围和精神实质的基础上产生的各种实施方案和修饰是显而易见的并且是容易进行的。通过下面的实施例来对本发明恩替卡韦的肠溶制剂做进一步具体说明, 但并不表示实施例对本发明的限制。

肠溶包衣材料是本发明的关键之所在, 优先地, 在实施例中先提供几种肠溶包衣处方:

1. 肠溶包衣液 A

处方: Eudragit L100-55 16g, 聚乙二醇 4000 1.6g, NaOH 0.24g, 滑石粉 7.8g, 纯水 75ml。

制备: 按处方量换算, 聚乙二醇 4000 溶解于适量水中, Eudragit L100-55 用适量水调制成混悬液, 搅拌下加入聚乙二醇 4000 溶液, 缓慢滴加 1M NaOH 并搅拌, 加水稀释并加入滑石粉, 充分搅匀并过 80 目筛即得含肠衣材料约 16% 的水性包衣液。

2. 肠溶包衣液 B

处方: Eudragit L30D-55 100g (相当于聚合物干重 30g), 柠檬酸三乙酯 3g, 滑石粉 7.5g, 纯水 200ml。

制备: 将 Eudragit L30D-55 加水 60ml 稀释搅拌得到水分散体稀释液, 另将柠檬酸三乙酯和滑石粉加剩余水, 用高剪切均浆机均化 10min 得到混悬液, 将混

悬液倒入上述水分散体稀释液中,搅拌 30min 后过 80 目筛,即得肠溶包衣液。

3. 肠溶包衣液 C

处方:邻苯二甲酸醋酸纤维素 10g, 十八醇 4g, 苯二甲酸二乙酯 1ml, 异丙醇 40ml, 丙酮 45ml。

制备:将上述固体物料和液体物料分别混合后,使固体混合物料溶于液体物料,充分研磨搅拌即得油性肠溶包衣液。

4. 肠溶包衣液 D(两种)

处方 1:聚丙烯酸Ⅱ树脂 4g, 聚丙烯酸Ⅲ树脂 4g, 邻苯二甲酸二乙酯 2g, 蓖麻油 3g, 聚山梨酯-80 1.5g, 95%乙醇 100g。

制备:分别将处方量聚丙烯酸Ⅱ树脂、聚丙烯酸Ⅲ树脂、邻苯二甲酸二乙酯加入 95%乙醇 100g, 搅拌均匀后密封静置。临用前加处方量蓖麻油和聚山梨酯-80, 搅拌均匀并过 4 号筛即得肠溶包衣液。

处方 2:聚丙烯酸Ⅱ树脂 4g, 聚丙烯酸Ⅲ树脂 2g, 邻苯二甲酸二乙酯 2.5g, 蓖麻油 2g, 聚山梨酯-80 2g, 95%乙醇加至 100ml。

制备:同处方 1。

5. 肠溶包衣液 E

处方/制备:羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯 5g, 加乙醇溶解至体积 100ml, 即得 5%HPMCP 乙醇包衣溶液。

6. 肠溶包衣液 F

处方/制备:肠溶型欧巴代(0Y-P-7171) 5g, 用 95%乙醇溶液 40g 溶解后过筛即得肠溶包衣液。

7. 肠溶包衣液 G

处方/制备:肠溶型欧巴代(Sureteric) 5g, 用蒸馏水 42g 溶解后过筛即得肠溶包衣液。

8. 肠溶包衣液 H

处方/制备:聚丙烯酸Ⅱ树脂 5.5g, 聚山梨酯-80 1.6g, 聚乙二醇-6000 0.8g

邻苯二甲酸二乙酯 0.8ml, 蓖麻油 1.2ml, 食用柠檬黄 45mg, 95%乙醇加至 100ml。

实施例一. 恩替卡韦微丸、肠溶微丸及制备

配料:

空白丸芯: 蔗糖-淀粉微丸(市购, 30 至 35 目) 150g

药层: 恩替卡韦 0.5g

蔗糖 21g

羟丙甲基纤维素 15g

隔离层: 羟丙甲基纤维素 9g

蔗糖 11g

滑石粉(超细粉) 30g

肠溶层: 肠溶包衣液 A(或肠溶包衣液 B) 适量

最外层: 胃溶型欧巴代 适量

制备: 将药层处方量用蒸馏水调制成约 20%的悬浮液, 并充分研磨均质化以降低悬浮液粒径, 得到含有粘合剂的药层包衣液, 在流化床干燥器, 将研磨过的悬浮液涂覆到蔗糖-淀粉微丸的空白丸芯上, 在涂覆了所需量的药层包衣液后, 将恩替卡韦丸芯在流化床干燥器中使之完全干燥, 得到含恩替卡韦的丸芯。

将隔离层处方量用蒸馏水调制成约 26%的悬浮液, 并充分研磨均质化后, 在流化床干燥器, 将隔离层悬浮液涂覆到恩替卡韦丸芯上, 在涂覆了所需量的隔离层悬浮液后, 将微丸在流化床干燥器中完全干燥, 得到恩替卡韦隔离包衣的微丸, 分析所得微丸中的恩替卡韦的含量, 即得恩替卡韦胃溶型微丸(I)。

进一步地, 在流化床干燥器中, 将肠溶包衣液 A(或 B)涂覆到恩替卡韦隔离包衣的微丸上, 在涂覆了所需量的肠溶包衣液后, 将微丸在流化床干燥器中完全干燥。

然后在流化床干燥器中以胃溶型欧巴代涂覆最外层, 在涂覆了所需量的欧巴代后, 将微丸在流化床干燥器中完全干燥并加入少量滑石粉以减少静电荷。

分析所得微丸中的恩替卡韦的含量, 即得恩替卡韦肠溶微丸(II)。

所得以上微丸粒径约 0.6mm, 每粒微丸含恩替卡韦约 0.0009mg。

实施例二. 恩替卡韦微丸、肠溶微丸及制备

配料:

含药丸芯: 恩替卡韦	1g
甘露醇	45g
羟丙甲基纤维素	3.5g
乳糖	30g
微晶纤维素	13g
十二烷基硫酸钠	1.5g
5%淀粉浆	适量
隔离层: 羟丙甲基纤维素	5g
肠溶层: 肠溶包衣液 B	适量
抗静电剂: 滑石粉(超细粉)	1g

制备: 将恩替卡韦溶解于适量 5%淀粉浆, 以该悬浮液做粘合剂, 将甘露醇、羟丙甲基纤维素、乳糖、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠混合后制软材。

通过挤出-滚圆设备制微丸, 整粒, 使微丸直径约 0.5mm, 即得到恩替卡韦胃溶型微丸。

以羟丙甲基纤维素水悬浮液对上述恩替卡韦胃溶型微丸包衣, 得到隔离包衣的恩替卡韦胃溶型微丸(III)。

进一步, 将肠溶包衣液 B 对恩替卡韦隔离包衣的微丸包肠溶衣, 并在随后干燥时不断加入滑石粉以去除产生的静电, 整粒, 最终得到恩替卡韦肠溶微丸(IV)。

实施例三. 恩替卡韦肠溶片及制备

配料:

含药片芯: 恩替卡韦	0.5g
乳糖	60g

微晶纤维素	28g
羧甲基淀粉钠	13g
水	适量
硬酯酸镁	1g
隔离层： 欧巴代(水溶性)	适量
肠溶层： 肠溶包衣液 C	适量

制备:将片芯处方料分别粉碎过 100 目,以水作粘合剂将稀释剂采用湿法制软材后 40 目筛制粒,烘干,整粒,加入硬酯酸镁混匀后,压制成 1000 片,即得到每片含 0.5mg 恩替卡韦的片芯。

在包衣锅中用欧巴代对所制的片芯包隔离层衣,包至一定厚度后烘干,用肠溶包衣液 C 进行包肠溶衣层,包至规定厚度后烘干,即得恩替卡韦肠溶片。

实施例四. 恩替卡韦肠溶片及制备

配料:

空白片芯:蔗糖与微晶纤维素等量湿法制粒后加硬酯酸镁压片,使每片基重为 120mg。

药层：	恩替卡韦	1g
	聚维酮	4g
隔离层：	羟丙甲基纤维素	7g
肠溶层：	肠溶包衣液 D 或肠溶包衣液 G	适量

制备:取 1000 粒空白片芯置包衣锅中,以含有恩替卡韦和聚维酮的水溶液对空白片芯包衣,使处方量的恩替卡韦完全沉积到空白片芯上后烘干,以羟丙甲基纤维素水悬液进一步包隔离层,烘干,再以肠溶包衣液 D 或肠溶包衣液 G 包肠溶衣即得每片含 1mg 的恩替卡韦肠溶片。

实施例五. 恩替卡韦肠溶硬胶囊

将实施例一制备的恩替卡韦胃溶型微丸(I)灌装入 1000 粒肠溶空心胶囊,即得每粒含 0.5mg 恩替卡韦的肠溶微丸硬胶囊,这种胶囊在胃中不溶解,到达肠

部时胶囊壳会溶解而释放出恩替卡韦。

实施例六. 恩替卡韦肠溶硬胶囊

将实施例一制备的恩替卡韦肠溶微丸(II)灌装入 1000 粒胃溶空心胶囊, 即得每粒含 0.5mg 恩替卡韦的肠溶硬胶囊, 这种胶囊在胃中时胶囊壳会溶解而释放出恩替卡韦肠溶微丸, 但肠溶微丸在胃中不会释放出恩替卡韦成份, 只有在到达肠部时微丸会溶解而释效出恩替卡韦。

实施例七. 恩替卡韦肠溶硬胶囊

取 0.5g 恩替卡韦与 110 克干燥玉米淀粉分别过 100 目筛后进行等量分级混合, 至完全充分混合后再研磨混合 60min, 然后向混合粉末中加入 1 克硬酯酸镁混匀, 分装至 1000 粒空心肠溶胶囊, 即得每粒含恩替卡韦 0.5mg 的肠溶硬胶囊(含混合粉末)。

实施例八. 恩替卡韦肠溶硬胶囊

取 0.5g 恩替卡韦与 110 克干燥玉米淀粉进行等量分级混合, 至完全充分混合后再研磨混合 30min 后用适量蒸馏水制软材, 湿法制粒, 干燥, 整粒后加入 1 克硬酯酸镁混匀, 分装至 1000 粒空心肠溶胶囊, 即得每粒含恩替卡韦 0.5mg 的肠溶硬胶囊(含颗粒)。

实施例九. 恩替卡韦微丸胶囊(胃溶型)

(1)取实施例一制备的恩替卡韦胃溶型微丸(I), 灌装入 1000 粒胃溶空心胶囊, 即得含恩替卡韦 0.5mg/粒的胃溶型微丸胶囊, 这种胶囊能在胃中溶解快释放出恩替卡韦成份。

(2)取实施例二制备的恩替卡韦胃溶型微丸(III), 灌装入 1000 粒胃溶空心胶囊, 即得含恩替卡韦 1mg/粒的胃溶型微丸胶囊, 这种胶囊能在胃中溶解快释放出恩替卡韦成份。

实施例十. 恩替卡韦肠溶颗粒

配料:	恩替卡韦	1g
	乳糖	40g

糊精	23g
羟丙甲基纤维素	28g
羧甲基淀粉钠	3g
水	适量
硬酯酸镁	1g
肠溶层： 肠溶包衣液 F	适量

制备：将恩替卡韦溶于适宜量水中，对其余物料充分混合，湿法制软材，过 30 目筛制粒，烘干整粒，过筛，在流化床中以肠溶包衣液 F 对沸腾的颗粒包衣至一定厚度，干燥即得恩替卡韦肠溶颗粒。

进一步将上述颗粒灌装至 1000 粒胃溶空胶囊中，即得到恩替卡韦肠溶胶囊（内容物为含恩替卡韦 1mg 的肠溶颗粒）。

实施例十一. 恩替卡韦肠溶软胶囊

软胶囊处方：恩替卡韦	0.5g
聚乙二醇 400	150ml
聚乙二醇 6000	5g
吐温-80	1.4ml
羧甲基纤维素钠	2g
明胶胶片	适量
共制成 1000 粒。	

两种肠溶层处理方法：(1) 由于明胶不溶于乙醇，因此选用适量肠溶包衣液 H 作为肠溶层包衣液。(2) 采用甲醛浸渍处理。

制备：将处方量的聚乙二醇 6000 加入聚乙二醇 400，水浴加热至 55℃ 完全溶解后再依次加入羧甲基纤维素钠和恩替卡韦，充分搅拌均质化，后加入吐温-80 并充分混合均匀，形成粘稠的混合液，以此混合液作为软胶囊的内容物，采用模压法以明胶胶片包裹制成 1000 粒软胶囊。

肠溶性处理：(1) 在包衣锅中用肠溶包衣液 H 对以上软胶囊进行包肠溶衣层，

包至规定厚度后低温烘干,即得恩替卡韦肠溶软胶囊 0.5mg/粒。

(2)对以上软胶囊用 1%的甲醛丙醛溶液浸泡 55min,取出用无水乙醇洗至无丙酮味,烘干,即得得恩替卡韦肠溶软胶囊 0.5mg/粒。

实施例十二. 恩替卡韦肠溶微囊

取甘露醇 10g 和 50mg 恩替卡韦过筛混匀,置盛有石蜡油 100ml 的烧杯中,搅拌使成混悬液,滴加邻苯二甲酸醋酸纤维素的丙酮-乙醇溶液 200ml,搅拌下加入氯仿 38ml,使邻苯二甲酸醋酸纤维素沉淀于恩替卡韦外表,继续搅拌 5min,静置分层,倾去上清液,另加氯仿 30ml,搅拌 2min 后倾去上清液,过滤干燥即得恩替卡韦肠溶微囊。

进一步将上述肠溶微囊灌装至 100 粒胃溶空胶囊中,即得到恩替卡韦肠溶胶囊(内容物为含恩替卡韦 0.5mg 的肠溶微囊)。

实施例十三. 取本发明实施例中所提供的恩替卡韦肠溶制剂,给予患者口服使用,最佳的服药时间为:

- (1)餐前、餐后服药或空腹服药;
- (2)在早餐、午餐或晚餐的第一口食物入口前服药,优选在第一口食物入口前 10min 服用,最优选在第一口食物入口前 30min 至 60min 服用;
- (3)在餐后 10min 至 60min 服用。

以上服用恩替卡韦肠溶制剂的时间均可以使患者获得药物良好的生物利用度,用于治疗乙型肝炎病毒的感染。