



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107041873 A

(43)申请公布日 2017.08.15

(21)申请号 201710086054.8

(22)申请日 2017.02.17

(71)申请人 杭州青玥医药科技有限公司

地址 310012 浙江省杭州市西湖区西溪路
626号

(72)发明人 张瑜 王智国 程睿

(51)Int.Cl.

A61K 9/36(2006.01)

A61K 47/34(2017.01)

A61K 31/7072(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

索氟布韦包衣片剂的制备方法

(57)摘要

本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种含有二甲硅油辅料的索氟布韦包衣片剂。所述片剂具有良好的稳定性,溶出不受包衣温度的影响。

1. 一种索氟布韦晶型1包衣片剂的制备方法,包括如下步骤:
 - 1) 将索氟布韦晶型1、二甲硅油和药学上可接受的辅料混合后,干法制粒;
 - 2) 将制得的颗粒和药学上可接受的辅料混合后压片;
 - 3) 片芯在高效包衣机中预热,控制片床温度为40~55℃,将包衣液均匀喷雾到片芯表面并充分干燥,得到索氟布韦包衣片剂。
2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述二甲硅油含量为片重的3-10%。
3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述二甲硅油含量为片重的3-8%。
4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤1)中所述药学上可接受的辅料包含微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸的一种或其组合。
5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤2)中所述药学上可接受的辅料包含交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁的一种或其组合。
6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法还包括索氟布韦原料的预处理,即将索氟布韦原料微粉处理,粒径 $d(90) \leq 100\mu\text{m}$ 。
7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述索氟布韦晶型1含量为片重的10-50%。
8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于包衣增重1.0%~5.0%。
9. 一种根据权利要求1-8任一项所制备的索氟布韦包衣片剂。
10. 一种权利要求9所述的索氟布韦包衣片剂在制备治疗丙肝药物的应用。

索氟布韦包衣片剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种快速溶出的索氟布韦包衣片剂的制备方法。

背景技术

[0002] 丙型肝炎病毒(HCV)是引起慢性肝炎的主要病原体之一,主要通过血液传播。据世界卫生组织统计,全球HCV的感染率约为3%,有约1.8亿人感染了HCV。HCV病毒感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化,部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌。

[0003] HCV感染的标准治疗方案为干扰素 α 或聚乙二醇干扰素 α 联合利巴韦林,但是该治疗方案的药品不良反应大,且疗效不佳,其治疗基因2型和3型HCV感染患者,持久病毒学应答(SVR)为80%,而对基因1型HCV感染者的SVR只有约50%。索氟布韦是全球首个HCV特异性NS5B聚合酶的核苷抑制剂。临床试验表明,索氟布韦和利巴韦林二联全口服方案可用于治疗基因2型、3型HCV的感染,用药12周SVR为78%。索氟布韦联合聚乙二醇干扰素和利巴韦林用于基因1型和4型HCV的感染,用药12周的SVR达90%。索氟布韦因其服用简便,治愈率高,不良反应率低等特点,已成为丙肝治疗的重磅炸弹药物。

[0004] CN104622836A公开了在制备含有晶型1的索氟布韦的包衣片剂时,药品的溶出有显著下降。原因在于,常规包衣过程中片剂温度保持在 $46\pm 5^{\circ}\text{C}$,在水溶液的包衣体系中,晶型1极易形成硬的板块状固化胶,导致片剂崩解变慢,药物溶出速率明显降低。为保证药物快速溶出,CN104622836A使用含有乙基纤维素和羟丙甲纤维素的复合包衣材料,以降低包衣温度至 28°C - 38°C 。然而,该复合包衣材料未大规模商业化应用,需特别定制,成本较高。

[0005] 因此,本发明的目的是提供一种能够快速溶出、适合工业化生产的晶型1索氟布韦包衣片剂。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种快速溶出的晶型1索氟布韦包衣片剂及其制备方法,适合工业化大生产。

[0007] 本发明的晶型1索氟布韦包衣片剂含有二甲硅油辅料。经过大量的研究试验,本发明惊奇地发现,采用二甲硅油能够使晶型1索氟布韦包衣片剂的溶出不受包衣温度的影响。本发明的片剂可使用成熟商业化的常规包衣材料,特别适合工业化生产。

[0008] 本发明还提供了一种所述晶型1索氟布韦包衣片剂的制备方法,包括如下步骤:

[0009] 1) 将索氟布韦、二甲硅油和药学上可接受的辅料混合后,干法制粒;

[0010] 2) 将制得的颗粒和药学上可接受的辅料混合后压片;

[0011] 3) 片芯在高效包衣机中预热,控制片床温度为 $40\sim 55^{\circ}\text{C}$,将包衣液均匀喷雾到片芯表面并充分干燥,得到索氟布韦包衣片剂。

[0012] 优选地,步骤1)中所述药学上可接受的辅料包含微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸的一种或其组合。

[0013] 优选地,步骤2)中所述药学上可接受的辅料包含交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁的一种或其组合。

[0014] 作为优选,本发明还提供了一种所述晶型1索氟布韦包衣片剂的制备方法,包括如下步骤:

[0015] 1)将索氟布韦、二甲硅油、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸混合后,干法制粒;

[0016] 2)将制得的颗粒和交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁混合后压片;

[0017] 3)压片所得片芯在高效包衣机中预热,控制片床温度为40~55℃,将包衣液均匀喷雾到片芯表面并充分干燥,得到索氟布韦包衣片剂。

[0018] 优选地,所述二甲硅油含量为片重的3-10%,更优选为3-8%。

[0019] 优选地,所述索氟布韦晶型6含量为片重的10-50%,进一步优选为30-35%。

[0020] 优选地,所述制备方法还包括索氟布韦原料的预处理,即将索氟布韦原料微粉处理,优选粒径 $d(90) \leq 100\mu\text{m}$ 。索氟布韦以晶型1形式存在。

[0021] 优选地,包衣增重为1.0%~5.0%。

[0022] 优选地,包衣材料含有聚乙二醇(PEG)、羟丙甲纤维素(HPMC)或聚乙烯醇(PVA)之一或其组合,包衣中还可含有抗粘剂、遮光剂、增塑剂、色淀等。优选地,包衣材料可任选商业化的包衣材料,如欧巴代薄膜包衣粉。优选地,制粒步骤中,制粒挤压压力控制在10~20kg。

[0023] 优选地,压片步骤中,片重范围控制在±5%以内。

[0024] 优选地,包衣用的溶剂包括有机溶剂或有机溶剂的水溶液,其中有机溶剂选自乙醇或丙酮,更优选地,有机溶剂选自乙醇。

[0025] 本发明还提供一种索氟布韦片剂药物组合物,其包括核心部分和外加部分,其包含以重量百分比计的如下成分:

[0026] 核心部分:

索氟布韦晶型 1	30-35%
二甲硅油	3-8%
微晶纤维素	15-30%
[0027] 甘露醇	20-35%
交联羧甲基纤维素钠	1-5%
胶态二氧化硅	2-10%
硬脂酸镁	0.1-1.5%

[0028] 外加部分:

[0029] 交联羧甲基纤维素钠	1-5%
[0030] 胶态二氧化硅	0.1-2%
[0031] 硬脂酸镁	0.1-3%

附图说明

[0032] 图1为晶型1样品的粉末X射线衍射图。

具体实施方式

[0033] 以下通过具体的实施例对本发明作进一步说明,但这些实施例不意味着对本发明的任何限制。

[0034] 实施例1

[0035] 索氟布韦晶型1制备方法同CN102858790A。对获得的晶型样品进行粉末X射线衍射分析,其结果如图1所示。分析结果表明所制备晶型样品的特征谱图与文献报道的索氟布韦晶型1谱图一致,具有约5.0、7.3、9.4、18.1的XRPD 2θ 反射。

[0036] 实施例2:

[0037] 本发明中晶型1索氟布韦片的溶出度采用如下检测方法得到:

[0038] 按溶出度测定法(中国药典2010版二部附录XC第二法),以pH6.8的磷酸盐缓冲溶液(取0.2mol/L磷酸二氢钾溶液250ml,加0.2mol/L氢氧化钠溶液118ml,用水稀释至1000ml,摇匀,既得)900ml为溶出介质,每分钟75转,介质温度为37.0℃,依法操作,经15分钟时,取溶液10ml,滤过;取续滤液配制成每毫升约含索氟布韦20 μ g的溶液,作为供试品溶液,照分光光度法(中国药典2010年版二部附录IVA),在260nm的波长处分别测定吸收度;另取索氟布韦对照品适量,精密称定,加pH6.8磷酸盐缓冲溶液溶解制成每1ml约含索氟布韦20 μ g的溶液,作为对照品溶液。按外标法计算每片的溶出量。

[0039] 实施例3:

物料名称	mg/片
核心部分	
索氟布韦(晶型1)	400
二甲硅油	35
微晶纤维素	240
甘露醇	340
交联羧甲基纤维素钠	40
[0040] 胶态二氧化硅	50
硬脂酸镁	6
外加部分	
交联羧甲基纤维素钠	40
胶态二氧化硅	6
硬脂酸镁	6
包衣	
欧巴代	35

[0041] 索氟布韦颗粒度:D90=80 μ m。

[0042] 制备步骤:

[0043] 1) 制粒:按核心部分处方量的原辅料索氟布韦、二甲硅油、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,干法制粒,整粒;

[0044] 2) 总混:将制得的颗粒和外加部分辅料交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁总混;

[0045] 3) 压片:调节片重,主机压力,压片得素片。

[0046] 4) 包衣:将素片加入包衣锅内包衣,控制片床温度约45℃。

[0047] 溶出度检测结果显示,上述方法制得的包衣片的15分钟溶出度为96%。

[0048] 实施例4:

	物料名称	mg/片
[0049]	核心部分	
	索氟布韦 (晶型 1)	400
	二甲硅油	99
	微晶纤维素	240
	甘露醇	340
	交联羧甲基纤维素钠	40
	胶态二氧化硅	50
[0050]	硬脂酸镁	6
	外加部分	
	交联羧甲基纤维素钠	40
	胶态二氧化硅	6
	硬脂酸镁	6
	包衣	
	欧巴代	50

[0051] 索氟布韦颗粒度: $D_{90} = 60\mu\text{m}$ 。

[0052] 控制片床温度约 55°C ,其他条件同实施例2的制备方法制备索氟布韦片剂。

[0053] 溶出度检测结果显示,上述方法制得的包衣片的15分钟溶出度为99%。

[0054] 实施例5:

[0055] 实施例3和4的样品在 40°C 加速6个月后,经过HPLC检测,样品含量均高于99%,显示出良好的稳定性。

[0056] 对比实施例1:

	物料名称	mg/片
	核心部分	
	索氟布韦 (晶型 1)	400
	微晶纤维素	240
	甘露醇	340
	交联羧甲基纤维素钠	40
	胶态二氧化硅	50
[0057]	硬脂酸镁	6
	外加部分	
	交联羧甲基纤维素钠	40
	胶态二氧化硅	6
	硬脂酸镁	6
	二甲硅油	35
	包衣	
	欧巴代	35

[0058] 索氟布韦颗粒度: $D_{90} = 80\mu\text{m}$ 。

[0059] 制备步骤:

[0060] 1) 制粒:按核心部分处方量的原辅料索氟布韦、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,干法制粒,整粒;

[0061] 2) 总混:将制得的颗粒和外加部分辅料交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、二甲硅,总混;

[0062] 3) 压片:调节片重,主机压力,压片得素片。

[0063] 4) 包衣:将素片加入包衣锅内包衣,控制片床温度约45℃。

[0064] 溶出度检测结果显示,上述方法制得的包衣片的15分钟溶出度低于90%。因此二甲硅油必须在制粒时加入,而在压片时才加入会对片剂溶出产生不利影响。

[0065] 对比实施例2:

物料名称	mg/片
核心部分	
索氟布韦(晶型1)	400
微晶纤维素	240
甘露醇	375
交联羧甲基纤维素钠	40
胶态二氧化硅	50
硬脂酸镁	6
外加部分	
交联羧甲基纤维素钠	40
胶态二氧化硅	6
硬脂酸镁	6
包衣	
欧巴代	35

[0067] 索氟布韦颗粒度:D90=80μm。

[0068] 同实施例3的制备方法制备索氟布韦片剂。

[0069] 溶出度检测结果显示,上述方法制得的素片和包衣片的15分钟溶出度分别为99%和87%。因此,未使用二甲硅油辅料时,包衣片的溶出度明显降低,导致活性成分不能快速溶出。

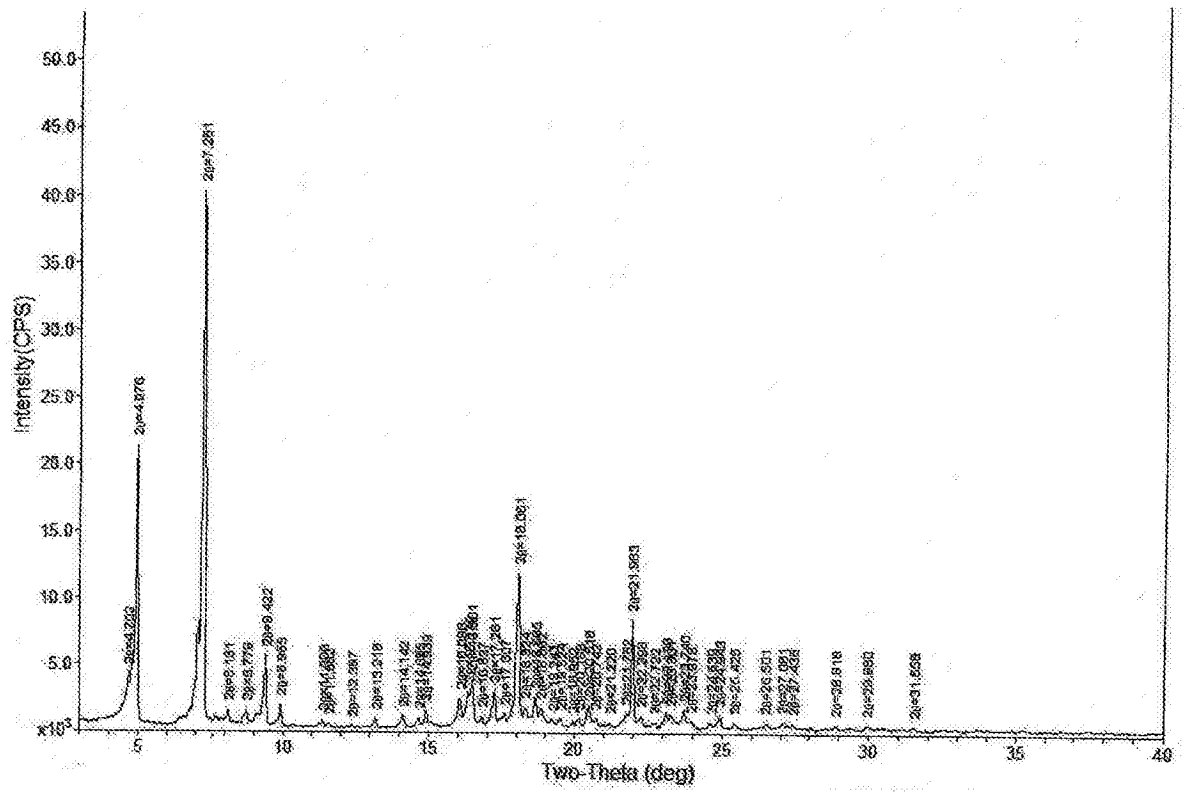


图1