



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101579325 B

(45) 授权公告日 2011.05.25

(21) 申请号 200910104099.9

(22) 申请日 2009.06.16

(73) 专利权人 重庆康刻尔制药有限公司  
地址 401122 重庆市北部新区经开园金渝大道 101 号

(72) 发明人 杨莉 何远东

(74) 专利代理机构 重庆弘旭专利代理有限责任公司  
公司 50209

代理人 周韶红

(56) 对比文件

CN 1589782 A, 2005.03.09, 说明书第 3-4 页  
实施例 1.

WO 03/047529 A2, 2003.06.12, 说明书第 6  
页第 [0019]、[0020] 段, 第 8 页第 14-15 行, 第  
11-12 页实施例 1A, 第 12 页第 [0034]-[0036] 段.

审查员 于莉

(51) Int. Cl.

A61K 9/32(2006.01)

A61K 9/22(2006.01)

A61K 31/155(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/40(2006.01)

A61K 47/42(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

一种盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种盐酸二甲双胍缓释片,它包含有效剂量的盐酸二甲双胍缓释片以及药剂学上的辅料,其特征在于:所述盐酸二甲双胍缓释片采用普通压片后完全依靠膜包衣技术控制缓释效果而得。本发明采用的包衣是可以使药物达到体外释放度标准的配方组成的释放系统。本发明中的制备方法简便、工艺条件易控制,适于批量生产,且以制药工业中的常规生产设备即可大批量、经济方便地实施生产,并能有效而稳定地使盐酸二甲双胍缓释片在第 2 小时释放度为 10%~35%,第 6 小时释放度为 40%~70%和第 12 小时释放度为 80%以上。

1. 一种盐酸二甲双胍缓释片,它包含有效剂量的盐酸二甲双胍以及药剂学上的辅料,其特征在于:所述盐酸二甲双胍缓释片是通过包衣达到缓释的释放系统;所述缓释片的包衣材料由作为基料的乙基纤维素、作为增塑剂的十六醇或丙二醇、作为致孔剂的聚乙二醇或聚维酮采用95%乙醇溶解制得包衣液,95%乙醇加入量以包衣材料中的基料计,包衣液浓度为3~5%,以重量百分比计;其中增塑剂:致孔剂=0.5~0.8:1;所述药剂学上的辅料为填充剂、润滑剂和粘合剂,其中所述各组分的用量按重量份计,填充剂为0.04~0.08,润滑剂为0.009~0.022,粘合剂0.03~0.085。

2. 如权利要求1所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:所述包衣材料中的基料:其他组份=1:0.3~0.8,以重量份计。

3. 如权利要求2所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:包衣材料采用醇溶性溶剂溶解得包衣液;所述缓释片中盐酸二甲双胍原料:包衣液=1:0.04~0.5,以重量份计。

4. 如权利要求2所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:所述缓释片中辅料用量按重量份计,盐酸二甲双胍:辅料=1:0.1~0.35。

5. 如权利要求1~4任一所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:所述填充剂选用以下辅料中的一种或多种:淀粉、羧甲基纤维素钠、明胶、乳糖、糊精、微晶纤维素;所述润滑剂选用以下辅料中的一种或多种:微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸及其盐类;所述粘合剂选用以下辅料中的一种或多种:水、75%乙醇或羧甲基纤维素钠。

6. 如权利要求1~5任一所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其特征在于:将有效剂量的盐酸二甲双胍以及药剂学上的辅料先压片再采用膜包衣技术制得缓释片。

7. 如权利要求6所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其特征在于:首先将盐酸二甲双胍原料与辅料中的填充剂、粘合剂分别粉碎,过120目筛;先将盐酸二甲双胍原料与填充剂加入湿法制粒机内,高速搅拌均匀后,添加粘合剂,继续搅拌混匀,制成软材,然后制粒、干燥、整粒,加入润滑剂压片得素片;素片检验合格后,将包衣液过100~200目筛,将素片预热至35°C~40°C后开始喷浆,流量设定在200~300ml/分钟,控制转速和进风温度、出风温度在素片不粘锅的情况下,喷浆,干燥得成品。

8. 如权利要求7所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其特征在于:包衣结束时膜干燥温度为40°C~70°C;所述转速为4~6转/分,进风温度50°C~70°C,出风温度40°C~50°C。

## 一种盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种适用于治疗单用饮食和运动治疗不能有效控制的 II 型糖尿病的盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 糖尿病作为一种严重的非传染性慢性疾病,已经成为继肿瘤和心脑血管疾病之后威胁人类的“第三号杀手”。无论在发达国家或是发展中国家,其发病率都在急剧上升。据推算,2007 年全球约 2.46 亿人患糖尿病,46%为 40 ~ 59 岁劳动力人口,若不采取任何措施,预计到 2025 年,全世界糖尿病患者将增加到 3.8 亿,其中 80%集中在中低收入国家。我国目前大约有 2000 多万糖尿病患者,并有逐年增加的趋势,另有糖耐量低减者近 2000 万;另一份相关调查显示,目前中国糖尿病患者人数已居世界第二位,预计 2025 年时更将达 5930 万人。2006 年,糖尿病位居中国住院患者病因第十位、城市居民死亡原因第六位,为此,研究和开发安全有效的抗糖尿病药物已成当务之急。

[0003] 盐酸二甲双胍缓释片 (Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets) 作为一种降血糖药,具有提高 2 型糖尿病患者的血糖耐受性,降低基础和餐后血糖的作用。盐酸二甲双胍的作用机理不同于其它类型的口服降血糖药,它可减少肝糖的产生,降低小肠对葡萄糖的吸收,并且可通过增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用而提高胰岛素的敏感性,与磺酰脲类药物不同的是,盐酸二甲双胍不会对 2 型糖尿病患者或正常血糖的患者产生低血糖症。盐酸二甲双胍治疗后,胰岛素的分泌保持不变,而降低空腹胰岛素水平及每日血浆胰岛素水平。

[0004] 目前,盐酸二甲双胍缓释片是一种可以口服并得到广泛应用的降糖药,其临床疗效和安全性不断得到证实。由于其作用确切,既能治又能防,给糖尿病患者,尤其是伴肥胖、血浆胰岛素偏高、继发性磺脲类失效和 I 型糖尿病胰岛素治疗血糖控制不佳的患者的治疗带来了更大的福音。现在,已有这类缓释制剂上市,也有多个缓释技术得到专利,如 (1) 专利号 200310112200.8,其工艺概要为将处方量的盐酸二甲双胍、羟丙甲基纤维素、填充剂按片剂的常规工艺制粒、烘干、整粒、整粒后的干燥颗粒,加入微粉乙基纤维素、润滑剂混匀后压片即得。(2) 专利号 02138478.9,其工艺概要为将处方量盐酸二甲双胍、赋形剂 (HPMC、MC、EC 等) 按等量递增法充分混匀后,加入适量乙醇溶液,制成软材、制粒、烘干,加入润滑剂混匀后用压片。(3) 专利号 02133574.5,其工艺概要为采用独特的缓释技术,利用高粘度高分子材料 (HPMC、PVP、丙烯酸树脂等) 吸水膨胀形成凝胶,制成每天只需用一次的缓释片。(4) 专利号 200410022155.1,其工艺概要为将盐酸二甲双胍、聚乙烯吡咯烷酮、预胶化淀粉按照处方量混合均匀后过筛,再加入 6% 的羟丙基甲基纤维素制软材,制粒、烘干、整粒,加入硬脂酸镁混匀后压片,再用肠溶包衣粉包衣即可。(5) 专利号 200610167664.2,其工艺概要为将盐酸二甲双胍与格列剂特分别用 HPMC、EC、PVP 等制成颗粒后压成双层缓释片或包衣片,主要特点是它为一个复方缓释产品。还有一些与 (5) 类似的复方产品的专利,但这些专利都是依靠片芯的赋形剂或片芯赋形剂加包衣膜缓控释而达到最终缓释的目的。

这些通过骨架缓释的制剂存在以下问题：①释药不均，有突释或不释现象；②片重大，上述专利中，当主成分盐酸二甲双胍为 500mg 时，片重一般都为 800mg ~ 1000mg。③制备过程中，骨架材料粘性大，清洁较难。④体外释放度低，骨架缓释片体外释放时间一般不能达到 12 小时或 12 小时以上，且其最终释放度值为 70% ~ 75%。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种通过包衣达到缓释的释放系统的盐酸二甲双胍缓释片。该缓释制剂能温和有效降糖，使药物在体内缓慢释放，维持稳态血药浓度，提高药物使用的安全性，又能减少服用次数（每日一次即可），提高患者的顺应性。

[0006] 本发明的另一目的在于提供一种能适宜于盐酸二甲双胍缓释片工业化规模生产的制备方法。

[0007] 本发明的目的是这样实现的：一种盐酸二甲双胍缓释片，它包含有效剂量的盐酸二甲双胍以及药剂学上的辅料，其特征在于：所述盐酸二甲双胍缓释片是通过包衣达到缓释的释放系统；其包衣材料采用以下组份中的一种或几种：羟丙基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、丙烯酸树酯、丙二醇、十六醇、十八醇、聚乙二醇、聚维酮、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮。

[0008] 上述包衣材料包括基料和其他组份；基料为乙基纤维素，其他组份为羟丙基纤维素、甲基纤维素、丙烯酸树酯、丙二醇、十六醇、十八醇、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮中的任一种或几种；其配比关系为乙基纤维素：其他组份 = 1 : 0.3 ~ 0.8，以重量份计。

[0009] 上述包衣材料采用醇溶性溶剂溶解得包衣液；所述缓释片中盐酸二甲双胍原料：包衣液 = 1 : 0.04 ~ 0.5，优选比例为 1 : 0.1 ~ 0.35，以重量份计。

[0010] 上述包衣液中醇溶性溶剂为 95% 乙醇；95% 乙醇加入量以包衣材料中的基料计，包衣液浓度为 3 ~ 5%，以重量百分比计。

[0011] 上述缓释片的包衣材料由作为基料的乙基纤维素、作为增塑剂的十六醇 95% 乙醇溶解制得包衣液；其中增塑剂：致孔剂 = 0.5 ~ 0.8 : 1。或丙二醇、作为致孔剂的聚乙二醇或聚维酮采用

[0012] 上述缓释片中辅料用量按重量份计，盐酸二甲双胍：辅料 = 1 : 0.1 ~ 0.35。

[0013] 本发明所述缓释剂中的填充剂、润滑剂和粘合剂，各组分的用量按重量份计，填充剂为 0.01 ~ 0.1，润滑剂 0.001 ~ 0.03 以及粘合剂 0.01 ~ 0.1。优选的填充剂为 0.04 ~ 0.08，润滑剂为 0.009 ~ 0.022 以及粘合剂 0.03 ~ 0.085。填充剂、润滑剂和粘合剂相对于主药讲，量都比较少，这样做主要是为了减少片重的增加，从而增加患者使用的顺应性；而适量添加这些辅料是为了片芯制作过程的顺畅和主药通过包衣层释药的均一性。

[0014] 本发明所述缓释剂中的所述药剂学上的辅料为填充剂、润滑剂和粘合剂；其中填充剂选用以下辅料中的一种或多种：淀粉、明胶、乳糖、糊精、微晶纤维素、预胶化淀粉；润滑剂选用以下辅料中的一种或多种：微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸及其盐类；粘合剂选用以下辅料中的一种或多种：水、75% 乙醇或羧甲基纤维素钠。

[0015] 本发明的另一目的是这样实现的：一种盐酸二甲双胍缓释片的制备方法，其特征在于：将有效剂量的盐酸二甲双胍以及药剂学上的辅料先压片再采用膜包衣技术制得缓释

片。

[0016] 具体地说, 首先将盐酸二甲双胍原料与辅料中的填充剂、粘合剂分别粉碎, 过 120 目筛; 先将盐酸二甲双胍原料与填充剂加入湿法制粒机内, 高速搅拌均匀后, 添加粘合剂, 继续搅拌混匀, 制成软材, 然后制粒、干燥、整粒, 加入润滑剂压片得素片; 素片检验合格后, 将包衣液过 100 ~ 200 目筛, 将素片预热至 35°C ~ 40°C 后开始喷浆, 流量设定在 200 ~ 300ml/ 分钟, 控制转速和进风温度、出风温度在素片不粘锅的情况下, 喷浆, 干燥得成品。

[0017] 包衣结束时膜干燥温度为 40°C ~ 70°C; 所述转速为 4 ~ 6 转 / 分, 进风温度 50°C ~ 70°C, 出风温度 40°C ~ 50°C。

[0018] 本发明提供的缓释制剂, 主要是一个可以使药物缓释的包衣配方组成的释放系统, 其缓释效果主要是依靠膜包衣技术达到的。本发明所述缓释片的片芯的制备过程所用辅料全是普通片剂常用的且没有任何一个是能达到缓释目的的, 完全依靠包衣工艺达到体外释放度标准。该膜包衣材料主要利用广泛使用的包衣基料加增塑剂、致孔剂和溶剂制得, 然后主要通过控制工艺参数使其达到体外释放度标准。在工艺条件控制稳定的情况下, 各批产品的质量能基本一致, 能够较好的满足现代化的大规模的工业生产。如果在工艺参数有突然变化的情况下 (如突发性断电、断气等), 还可以按原处方或 / 和工艺条件进行规模返工处理, 处理后的产品在满足工艺的条件下仍能达到体外释放度的要求。本发明的缓释制剂其体外释放度试验中盐酸二甲双胍第 2 小时释放度为 10% ~ 35%, 第 6 小时时释放度为 40% ~ 70% 和第 12 小时释放度为 80% 以上。本发明制得的盐酸二甲双胍缓释片规格为 500mg, 每片包衣片片重为 560mg ~ 580mg, 增重极小。

[0019] 本发明所述的盐酸二甲双胍缓释片, 其片剂中的原辅料均普通易得, 价廉物美。其制备过程中所用到的设备均是制剂药厂常规设备, 其生产能力大, 生产成本低, 而且清洗方便, 收率高。总之, 本发明中的制备方法简便、工艺条件易控制, 适于批量生产, 且以制药工业中的常规设备即可大批量、经济方便地实施生产, 并能在出现异常情况时, 进行批量返工处理。

### 具体实施方式

[0020] 下面结合实施例进一步说明本发明, 但本发明不局限于这些实施例。

[0021] 实施例: 一种盐酸二甲双胍缓释片, 其制备方法是: 首先将盐酸二甲双胍原料与填充剂、粘合剂分别粉碎, 过 120 目筛; 按等量递加原则, 先将盐酸二甲双胍原料与填充剂加入湿法制粒机内, 高速搅拌均匀后, 添加粘合剂, 继续搅拌混匀, 制成软材, 然后制粒、干燥、整粒, 加入润滑剂压片得素片; 素片检验合格后, 将包衣液过 100 ~ 200 目筛, 将素片预热至 40°C ~ 50°C 后开始喷浆, 流量设定在 200 ~ 300ml/ 分钟, 控制好转速 4 ~ 6 转 / 分、进风温度 50°C ~ 60°C、出风温度 40°C ~ 50°C, 在素片不粘锅的情况下, 喷浆, 干燥得成品。

[0022] 实例 1: 各组分的重量份配比见表 1:

[0023] 表 1

[0024]

盐酸二甲双胍	1
乳糖	0.08
7%可压性淀粉浆	0.024
硬脂酸镁	0.02
以下为包衣液	
乙基纤维素	0.03
羟丙基纤维素	0.01
聚维酮	0.006
十六醇	0.008
95%乙醇	加至适量，使按乙基纤维素计浓度为 5%

[0025] 制备步骤：根据上述配比：首先将盐酸二甲双胍、可压性淀粉、乳糖分别粉碎，过 120 目筛，分别按处方量称取，备用；取乙基纤维素和适量 95% 乙醇（冷藏过夜）后，按上述配比补足 95% 乙醇使成 5% 的包衣液，备用；

[0026] 取可压性淀粉，配制成 7% 的淀粉浆液，备用；

[0027] 取盐酸二甲双胍、乳糖粉末，按等量递加原则混合均匀，用 7% 淀粉浆液制成软材。

[0028] 以 14 目筛制粒，于 55 ~ 60℃ 干燥，控制含水量小于 3%。

[0029] 以 16 目筛整粒后，加入处方量的硬脂酸镁，混匀，压片，压片时控制压力为 7 ~ 8kg/cm<sup>2</sup>。

[0030] 素片检查合格后，打开包衣机，将片剂置入其中，调节流量 200 ~ 250ml/分、转速 4 ~ 6 转/分、进风温度 50℃ ~ 60℃、出风温度 40℃ ~ 50℃ 和喷枪压力约 4kpa 在素片不粘接的情况下，连续喷雾（流量控制在 200ml/分钟），包衣结束后（增重约 4%），出料即可。

[0031] 释放度测定情况如下表 2：

[0032] 表 2

[0033]

检测 时间	释放度检测结果 (%)						平均 值 (%)	标准要 求 (%)
2h	18.52	23.46	21.48	20.63	16.27	14.64	19.1	10~35
6h	55.94	66.72	46.69	49.10	49.75	47.67	52.6	40~70
12h	95.39	96.07	86.54	83.96	86.62	89.7	89.7	大于 80

[0034] 实例 2 : 各组分的重量份配比见表 3 :

[0035] 表 3

盐酸二甲双胍	1
明胶	0.03
可压性淀粉	0.02
纯化水	适量
滑石粉	0.021
以下为包衣液	
乙基纤维素	0.031
甲基纤维素	0.006
聚乙二醇 6000	0.012
95%乙醇	加至适量, 使按乙基纤维 素计浓度为 5%

[0036]

[0037] 制备步骤 : 根据上述配比 : 首先将盐酸二甲双胍、可压性淀粉、明胶粉碎, 过 120 目筛, 分别按处方量称取, 备用 ; 取乙基纤维素、和适量 95% 乙醇 ( 冷藏过夜 ) 后, 按上述配比补足 95% 乙醇使成 5% 的包衣液, 备用 ;

[0038] 取盐酸二甲双胍、明胶粉末, 可压性淀粉按等量递加原则混合均匀, 用适量纯化水制成软材。

[0039] 以 14 目筛制粒, 于 55 ~ 60°C 干燥, 控制含水量小于 3%。

[0040] 以 16 目筛整粒后, 加入处方量的滑石粉, 混匀, 压片, 压片时控制压力为 7 ~ 8kg/

cm<sup>2</sup>。

[0041] 素片检查合格后,打开包衣机,将片剂置入其中,调节流量、转速、出/入风温度和喷枪压力,在素片不粘接的情况下,连续喷完(流量控制在 200ml/分钟),包衣结束后(增重约 4%),出料即可。

[0042] 释放度测定情况如下表 4:

[0043] 表 4

[0044]

检测 时间	释放度检测结果 (%)						平均 值 (%)	标准要 求 (%)
2h	20.83	17.57	15.44	22.53	20.30	18.90	18.76	10~35
6h	61.95	60.68	44.64	63.46	33.23	68.22	55.35	40~70
12h	97.77	98.50	86.97	98.75	93.98	99.27	95.87	大于 80

[0045] 实例 3:各组分的重量份配比见表 5:

[0046] 表 5



	盐酸二甲双胍	1
	微晶纤维素	0.09
	纯化水	适量
	硬脂酸镁	0.02
	以下为包衣配方	
[0047]	乙基纤维素	0.03
	甲基纤维素	0.009
	聚乙二醇 4000	0.02
	聚乙烯吡咯烷酮	0.01
	95%乙醇	加至适量, 使按乙基纤维素计浓度为 5%

[0048] 制备步骤:根据上述配比:首先将盐酸二甲双胍和微晶纤维素粉碎,过 120 目筛,分别按处方量称取,备用;取乙基纤维素和 95%乙醇(冷藏过夜)后,按上述配比制成 5% 的包衣液,备用;

[0049] 取盐酸二甲双胍、微晶纤维素按等量递加原则混合均匀,用适量羟丙纤维素水溶液制成软材。

[0050] 以 14 目筛制粒,于 55 ~ 60℃干燥,控制含水量小于 3%。

[0051] 以 16 目筛整粒后,加入处方量的硬脂酸镁,混匀,压片,压片时控制压力为 7 ~ 8kg/cm<sup>2</sup>。

[0052] 素片检查合格后,打开包衣机,将片剂置入其中,调节流量、转速、出/入风温度和喷枪压力,在素片不粘接的情况下,连续喷完(流量控制在 200ml/分钟),包衣结束后(增重约 4%),出料即可。

[0053] 释放度测定情况如下表 6:

[0054] 表 6

[0055]

检测 时间	释放度检测结果 (%)						平均 值 (%)	标准要 求 (%)
2h	17.54	29.60	20.73	20.05	13.21	19.67	19.8	10~35
6h	55.86	65.31	58.6	47.12	46.37	58.47	55.28	40~70
12h	90.85	97.74	93.96	86.34	88.15	93.26	91.72	大于 80

[0056] 实例 4 :各组分的重量份配比见表 7 :

[0057] 表 7

[0058]

盐酸二甲双胍缓释包衣片 (返工料)	1
盐酸二甲双胍	0.049
糊精	0.02
预胶化淀粉	0.02
纯化水	适量
微粉硅胶	0.013
以下为包衣配方	
乙基纤维素	0.028
聚乙二醇 6000	0.009
十六醇	0.001
95%乙醇	加至适量, 使按乙基纤维 素计浓度为 5%

[0059] 制备步骤:根据上述配比:首先将盐酸二甲双胍缓释片(返工料)粉碎过筛,出去部分膜后,再粉碎过 120 目筛,备用;取处方量的盐酸二甲双胍、糊精、预胶化淀粉,粉碎,过 120 目筛,分别按处方量称取,备用;取乙基纤维素和 95%乙醇(需冷藏过夜)后,按上述配

比制成 5% 的包衣液, 备用;

[0060] 取盐酸二甲双胍返工料与新料、糊精和预胶化淀粉按等量递加原则混合均匀, 用适量水制成软材。

[0061] 以 14 目筛制粒, 于 55 ~ 60℃ 干燥, 控制含水量小于 3%。

[0062] 以 16 目筛整粒后, 加入处方量的微粉硅胶, 混匀, 压片, 压片时控制压力为 7 ~ 8kg/cm<sup>2</sup>。

[0063] 素片检查合格后, 打开包衣机, 将片剂置入其中, 调节流量、转速、出 / 入风温度和喷枪压力, 在素片不粘接的情况下, 连续喷完 (流量控制在 200ml / 分钟), 包衣结束后 (增重约 3%), 出料即可。

[0064] 释放度测定情况如下表 8:

[0065] 表 8

[0066]

检测 时间	释放度检测结果 (%)						平均 值 (%)	标准要 求 (%)
2h	20.14	21.00	18.37	24.15	17.26	22.07	20.50	10~35
6h	51.87	67.35	68.62	47.02	48.97	65.47	58.22	40~70
12h	91.15	90.39	90.88	84.81	89.72	93.15	90.02	大于 80

[0067] 表 9 盐酸二甲双胍缓释片辅料与缓释基质的选择实例

[0068]

实例 因素		5	6	7	8	9	10	11	12
		主药	盐酸二甲双胍	500g	500g	500g	500g	500g	500g
填充剂	预胶化淀粉	—	25g	—	—	6g	—	7g	—
	淀粉	10g	—	—	15g	—	—	—	16g
	乳糖	20g	—	10g	—	4g	—	10g	—
	糊精	—	2g	—	10g	—	—	—	16g
	微晶纤维素	—	—	20g	—	—	35g	—	—
润滑剂	滑石粉	5g	—	—	—	—	5g	—	5g
	硬脂酸镁	—	5g	5g	—	5g	—	—	—
	微粉硅胶	—	—	—	7g	—	—	10g	—

[0069]

粘 合 剂	水	适量	适量	——	适量	——	——	适量	适量
	明胶	6g	——	——	——	——	——	6g	——
	7%可压性淀粉	——	——	适量	——	适量	——	——	——
	75%乙醇	——	——	——	——	适量	——	——	——
	羧甲纤维素钠	——	——	——	2g	——	2g	——	——
包衣 材料	乙基纤维素	15g	16g	14g	15g	14g	15g	15g	14g
	甲基纤维素	3g	——	4.5g	——	——	——	——	——
	丙烯酸树酯	——	——	——	2g	——	——	2g	2g
	羟丙基纤维素	——	5g	——	——	3g	——	——	——
增 塑 剂	聚乙二醇	——	6g	5g	——	——	——	7g	——
	十六醇	4g	——	——	——	——	5g	——	——
	十八醇	——	——	——	——	6g	——	——	4g
	丙二醇	——	——	——	4g	——	——	——	4g
致 孔 剂	聚维酮	3g	——	——	——	——	——	——	——
	聚乙烯吡咯烷 酮	——	——	5g	——	——	——	——	——
	聚乙二醇	——	——	——	3g	——	——	——	——
	羟丙甲纤维素	——	——	——	——	4g	——	——	3g
抗粘 剂	滑石粉	——	——	——	1g	——	——	——	1g
	高岭土	——	——	——	——	——	——	1g	——
溶剂	95%乙醇	加至适量, 使按乙基纤维素计浓度为5%							

[0070] 表 10 按上表制备得到的盐酸二甲双胍缓释片其体外释放度

[0071]

体外释放度 试验号	2 小时释放度(%)	6 小时释放度 (%)	12 小时释放度(%)
释放度测试标准	10%~35%	40%~70%	80%以上
5	17.2、13.8、21.4	52.7、43.8、55.8	91.0、82.4、96.5
	19.3、25.1、18.9	63.7、60.1、55.9	88.1、95.8、90.2
6	18.4、15.6、21.7	55.3、62.7、51.8	86.1、89.9、97.4
	24.2、20.1、18.4	48.0、59.2、61.4	87.5、94.8、92.7
7	19.2、17.8、27.1	56.4、51.3、67.3	95.2、90.4、84.6
	29.5、15.1、22.9	48.0、47.6、59.7	81.7、90.8、96.2
8	21.7、26.4、17.8	64.2、55.5、61.1	83.2、88.4、97.0
	15.6、24.1、19.7	48.9、58.7、60.4	93.2、86.3、89.7
9	16.5、21.7、28.4	48.3、51.7、62.4	84.1、89.3、91.0
	19.5、16.7、24.7	55.1、47.6、50.2	95.7、88.5、83.7
10	18.4、25.7、29.1	58.2、64.4、49.6	88.3、97.5、90.4、
	17.2、14.6、24.2	51.3、65.1、48.5	82.6、87.3、90.4
11	19.8、13.8、24.1	55.4、67.3、49.5	86.1、84.9、93.1
	18.7、25.1、26.2	52.7、53.8、67.4	90.9、86.7、87.7
12	24.5、19.6、20.3	64.5、59.4、50.6	99.4、90.5、83.4、
	15.1、17.2、25.0	49.3、47.2、53.8	87.8、83.9、94.2

[0072] 本发明采用的释放度测定方法及标准：

[0073] 取本品，照释放度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 X D 第一法），采用溶出度测定法第一法装置，以 pH6.8 的磷酸盐缓冲液 1000ml 为释放介质，转速为每分钟 100 转，依法操作，经 2 小时、6 小时与 12 小时，分别取溶液 10ml，滤过，并即时在溶出杯中补充相同温度的 pH6.8 的磷酸盐缓冲液 10ml；分别精密量取续滤液各 1ml，置 100ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，照紫外 - 可见分光光度法（中国药典 2005 年版二部附录 IV A），在 233nm

的波长处测定吸光度,按  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  的吸收系数 ( $E_{1cm}^{100\%}$ ) 为 798 计算出每片在不同时间的释放量。本品每片在 2 小时、6 小时和 12 小时的释放量应分别为标示量的 10%~35%、40%~70%和 80%以上,均应符合规定。

[0074] 从以上实例的体外释放度检测结果可知:该生产工艺易于操作、实施且稳定,适合 GMP 车间规模生产,如有突发情况(如断电等)出现造成产品必须返工时也能规模进行返工处理。该工艺生产出的产品质量好,外观光洁完美,能达到体外释放度标准及其它各项质量指标且增重较小,易于患者接受。