



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101574323 B

(45) 授权公告日 2011.02.23

(21) 申请号 200910127364.5

(22) 申请日 2009.03.09

(73) 专利权人 鲁南制药集团股份有限公司
地址 276005 山东省临沂市红旗路 209 号

(72) 发明人 赵志全 王玉广

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

A61K 47/42(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101121004 A, 2008.02.13,

审查员 王海鹏

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种米格列醇微囊片剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种米格列醇微囊片剂及其制备方法,将米格列醇置于流化床中,囊材溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,获得米格列醇微囊,将米格列醇微囊和处方量的崩解剂及稀释剂混合均匀,按常规技术压片得米格列醇微囊片剂,本发明能够显著地提高米格列醇的稳定性,更适合工业化大生产,本发明片剂能够使药物在体内平稳快速释放,更好的发挥米格列醇治疗糖尿病的作用。

1. 一种米格列醇微囊片剂,其特征在于它由主药、囊材和其他辅料组成,按重量百分比:

主药:米格列醇 10 ~ 50% ;

囊材:10 ~ 40% ;

其他辅料为崩解剂和稀释剂 10 ~ 80%。

所述的囊材为明胶、阿拉伯胶、淀粉、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、聚丙烯酸、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸酯共聚物、羟丙甲基纤维素、聚乙二醇、IV 型丙烯酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基纤维素中的一种或多种。

2. 根据权利要求 1 所述的米格列醇微囊片剂,其特征在于微囊的平均粒径为 0.2 ~ 0.8mm。

3. 根据权利要求 1 所述的米格列醇微囊片剂,其特征在于所述崩解剂为低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、处理琼脂、微晶纤维素、共聚维酮 S-630、淀粉或天然硅胶中的一种或多种。

4. 根据权利要求 1 所述的米格列醇微囊片剂,其特征在于所用的稀释剂为磷酸氢钙、微晶纤维素、乳糖、木糖醇、微粉硅胶、预胶化淀粉、甘露醇、糖粉、蔗糖、糊精、羧甲基纤维素钠或淀粉中的一种或多种。

5. 一种制备权利要求 1 ~ 4 任一所述的米格列醇微囊片剂的方法,该方法包括以下步骤:

①将米格列醇置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是 45 ~ 55℃ ;

②将囊材溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力:0.25 ~ 0.30Mpa ;喷浆速度:50 ~ 60rpm ;持续进风干燥,溶液喷完后停止加热,冷却出料,获得米格列醇微囊 ;

③将米格列醇微囊和处方量的崩解剂及稀释剂混合均匀,进行压片,即得。

6. 根据权利要求 5 所述的方法,其特征在于步骤②所述的囊材溶液为囊材质量百分比为 10 ~ 25%的乙醇溶液。

一种米格列醇微囊片剂及其制备方法

技术领域

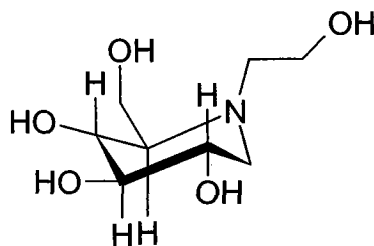
[0001] 本发明涉及医药技术领域,尤其涉及一种糖尿病药物米格列醇微囊片剂及其制备方法。

[0002] 技术背景

[0003] 糖尿病是危害人类健康的一种常发病,全球糖尿病患者人数以惊人的速度迅速增长,2003年的流行病学调查显示,全球有近2亿糖尿病患者,估计到2025年这一数字将超过3亿。随着我国经济的迅猛发展,糖尿病患者也呈现飞速增长的态势。近20年来,我国糖尿病患病率从不足1%增加到3.21%。以目前的增长趋势来看,预计到2025年,中国的糖尿病患者将超过5000万。目前,中国已成为仅次于印度的世界第二糖尿病大国。糖尿病并发症危害严重,在我国,糖尿病患者有慢性并发症者相当普遍;其中合并有高血压、心脑血管病、眼及肾病变者均占1/3左右,有神经病变者占半数以上。血管疾病,如高血压、脑血管和心血管病变的患病率,较前显著增多。心血管并发症的患病率虽较西方国家为低,但已经成为我国糖尿病致残率和致死率最高、危害最大的慢性并发症。

[0004] 米格列醇,化学名称:[2R-(2 α ,3 β ,4 α ,5 β)]-1-(2-羟乙基)-2-(羟甲基)-3,4,5-哌啶三醇。分子式: $C_8H_{17}NO_5$ 分子量:207.23;分子结构式如下

[0005]



[0006] 米格列醇为第一个假单糖类 α -葡萄糖苷酶抑制剂,结构与葡萄糖的化学结构相似,是一个小分子化合物。其降血糖作用机制与阿卡波糖以及伏格列波糖相同,都是通过对肠道 α -葡萄糖苷酶的竞争性抑制作用,使双糖向单糖的转化减少,从而延缓碳水化合物的吸收。米格列醇是颇具特色的、理想的降低餐后高血糖及平均血糖浓度、治疗糖尿病的新品种。该药主要适用于非胰岛素依赖型糖尿病人,当单纯饮食治疗不能控制血糖时,米格列醇用作一线治疗药。当现有常规降糖药不能正常控制代谢状态时,米格列醇可加入合并使用。胰岛素依赖型糖尿病人可配合胰岛素合并使用。

[0007] 微囊是利用天然的或合成的高分子材料作为囊膜,将固体或液体药物作为囊心物包裹而成的贮库型微型胶囊。将药物微囊化有很多优势,主要表现为:①提高药物的稳定性;②使药物具有缓释或控释性能,靶向性;③掩盖药物的不良气味及口味;④防止药物在胃内失活或减少对胃的刺激;⑤避免复方制剂中某些药物的配伍禁忌或有利于复方药物的配伍;⑥使液态药物固体化,便于贮存或再制成各种剂型等。

[0008] 目前米格列醇临床上使用的主要为普通片剂,国内外对米格列醇的研究和报道也涉及薄膜包衣片和口腔崩解片研究。薄膜包衣片一般硬度较大,往往导致崩解时限延长,药物的溶出、吸收及生物效应也相应减慢,导致生物利用度降低。米格列醇普通片剂在工艺上

采用湿法制粒,而据我们实验发现米格列醇湿法所制颗粒在 70 ~ 80℃左右容易焦化,通常在 60℃以下真空干燥,考虑到生产上的实际,不适合常规的湿法制粒压片的干燥过程。同时米格列醇是一种引湿性较强的药物,采用普通的方法如直接压片法、湿法制粒压片法、干法制粒压片法制得的片剂容易在储存过程中吸湿,影响药品的稳定性,存在含量下降,溶出度降低以及有关物质增加的问题,严重影响了米格列醇片的质量和用药的安全性。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种米格列醇微囊片剂。

[0010] 本发明的另一目的在于提供一种米格列醇微囊片剂的制备方法。

[0011] 针对现有技术存在的米格列醇湿法所制颗粒在 70 ~ 80℃左右容易焦化,采用普通的方法如直接压片法、湿法制粒压片法、干法制粒压片法制得的片剂容易在储存过程中吸湿,影响药品的稳定性,存在含量下降,溶出度降低以及有关物质增加的问题,这就需要一种新方法提高米格列醇片的质量,制备出起效快,安全性高的米格列醇片,以满足临床上的需要。

[0012] 发明人通过一系列的实验研究选择水溶性和胃溶性材料作囊壁材料,使其包衣后在胃肠道内能够快速释放,采用流化床包衣制备米格列醇微囊,在流化床内对米格列醇进行悬浮包衣,并在热气流中干燥,该方法条件温和,不会使米格列醇焦化,对米格列醇微囊化,能够极显著的降低药物的吸潮,可提高主药的稳定性,微囊化后的米格列醇,能够增加主药的流动性和可压性,有利于片剂压制的顺利进行。

[0013] 本发明涉及一种米格列醇微囊片剂,由主药、囊材和其他辅料组成的,按重量百分比:

[0014] 主药:米格列醇 10 ~ 50% ;

[0015] 囊材:10 ~ 40% ;

[0016] 其他辅料为崩解剂、稀释剂 10 ~ 80%。

[0017] 上述米格列醇微囊片剂,其中所述的微囊的平均粒径为 0.2 ~ 0.8mm。

[0018] 上述米格列醇微囊片剂,其中所述的囊材为水溶性和胃溶性的,选自明胶、阿拉伯胶、淀粉、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、聚丙烯酸、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯与甲基丙烯酸酯共聚物、羟丙甲基纤维素 (HPMC)、聚乙二醇、IV 型丙烯酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和羟丙基纤维素等 (HPC) 中的一种或多种。

[0019] 上述米格列醇微囊片剂,其中所述的崩解剂选自低取代羟丙纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、交联聚维酮 (PVPP)、处理琼脂、微晶纤维素 (MCC)、共聚维酮 S-630、淀粉和天然硅胶中的一种或多种。

[0020] 上述米格列醇微囊片剂,其中所述的稀释剂选自磷酸氢钙、微晶纤维素、乳糖、木糖醇、微粉硅胶、预胶化淀粉、甘露醇、糖粉、蔗糖和淀粉糊精、羧甲基纤维素钠和淀粉中的一种或多种。

[0021] 上述米格列醇微囊片剂的制备方法包括如下步骤:

[0022] ①将米格列醇置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,其中热空气的温度是 45 ~ 55℃ ;

[0023] ②将囊材溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,其中雾化压力为 0.25 ~

0.30Mpa, 喷浆速度为 50 ~ 60rpm, 持续进风干燥, 溶液喷完后停止加热, 冷却出料, 获得米格列醇微囊;

[0024] ③将米格列醇微囊和处方量的崩解剂及稀释剂混合均匀, 进行压片, 得到本发明的米格列醇微囊片剂。

[0025] 上述米格列醇微囊片剂, 其中所述的囊材溶液为囊材(以重量百分比计)10 ~ 25%乙醇溶液。

[0026] 本发明与背景技术相比具有以下优点:

[0027] (1) 本发明的囊材采用水溶性和胃溶性好的材料, 药物能平稳而快速溶出, 避免了血药浓度严重的峰谷现象, 提高了药物的生物利用度, 并降低了米格列醇的副作用, 增强了米格列醇片的治疗效果。

[0028] (2) 本发明将主药制备成微囊后, 避免了药物在储藏和使用时的吸潮问题, 提高了主药的稳定性, 增强了米格列醇片剂用药的安全性。

[0029] (3) 本发明采用流化床包衣法, 条件温和, 不会对米格列醇造成如焦化这样的破坏。且米格列醇的微囊化在密闭的环境下进行, 改善了工作环境。

[0030] (4) 本发明工艺流动性好, 可压性强, 避免了米格列醇粉末飞扬, 有利于片剂的压制, 并且有利于质量控制。

[0031] (5) 工艺比较简单, 适合工业化大生产。

附图说明

[0032] 图 1 本发明的微囊片剂与普通片剂的溶出曲线图

[0033] 具体实施例

[0034] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的有益效果, 应理解为这些实施例仅用于例证的目的, 不限制本发明的范围, 同时本领域普通技术人员根据本发明所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内

[0035] 实施例 1

[0036] 本发明米格列醇的微囊制备

[0037] 原辅料名称 用量 /g

[0038] 米格列醇 50

[0039] 淀粉 10

[0040] IV 型丙烯酸树脂 30

[0041] MCC 50

[0042] CMS-Na 3

[0043] 70%乙醇水溶液 适量

[0044] 共制成 1000 片

[0045] 制备工艺:

[0046] ①将处方量的米格列醇过 60 ~ 120 目筛, 置于流化床中, 通入热空气, 使之悬浮流化, 其中热空气的温度是 45 ~ 55℃;

[0047] ②将淀粉和 IV 型丙烯酸树脂用适量 70%乙醇水溶液溶解制成 15%的囊材溶液, 囊材溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床, 其中雾化压力为 0.25 ~ 0.30Mpa, 喷浆

速度为 50 ~ 60rpm,持续进风干燥,溶液喷完后停止加热,冷却出料,获得米格列醇微囊,备用;

[0048] ③将制备的米格列醇微囊和处方量的 MCC 和 CMS-Na 混合均匀,直接压片,得到本发明的米格列醇微囊片剂。

[0049] 实施例 2

[0050] 本发明米格列醇的微囊制备

[0051] 原辅料名称 用量 /g

[0052] 米格列醇 50

[0053] 聚乙二醇 15

[0054] HPMC 20

[0055] 乳糖 60

[0056] CMC-Na 4

[0057] 70%乙醇水溶液 适量

[0058] 共制成 1000 片

[0059] 制备工艺:

[0060] ①将处方量的米格列醇过 60 ~ 120 目筛,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,其中热空气的温度是 45 ~ 55℃;

[0061] ②将 HPMC 和聚乙二醇用适量 70%乙醇水溶液溶解制成 15%的囊材溶液,囊材溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,其中雾化压力为 0.25 ~ 0.30Mpa,喷浆速度为 50 ~ 60rpm,持续进风干燥,溶液喷完后停止加热,冷却出料,获得米格列醇微囊,备用;

[0062] ③将制备的米格列醇微囊和处方量的乳糖和 CMS-Na 混合均匀,直接压片,得到本发明的米格列醇微囊片剂。

[0063] 实施例 3

[0064] 本发明米格列醇的微囊制备

[0065] 原辅料名称 用量 /g

[0066] 米格列醇 50

[0067] PVP 35

[0068] 磷酸氢钙 20

[0069] MCC 40

[0070] 共聚维酮 S-630 4

[0071] 70%乙醇水溶液 适量

[0072] 共制成 1000 片

[0073] 制备工艺:

[0074] ①将处方量的米格列醇过 60 ~ 120 目筛,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,其中热空气的温度是 45 ~ 55℃;

[0075] ②将 PVP 用适量 70%乙醇水溶液溶解制成 20%的囊材溶液,囊材溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,其中雾化压力为 0.25 ~ 0.30Mpa,喷浆速度为 50 ~ 60rpm,持续进风干燥,溶液喷完后停止加热,冷却出料,获得米格列醇微囊,备用;

[0076] ③将制备的米格列醇微囊和处方量的磷酸氢钙、MCC 和共聚维酮 S-630 混合均匀,

直接压片,得到本发明的米格列醇微囊片剂。

[0077] 以下通过实验进一步说明本发明的效果:

[0078] 实验 1:本发明的米格列醇微囊片剂溶出特征及溶出度的考察:

[0079] 取本品采用溶出度测定法(中国药典 2005 年版二部附录 XC 第一法),以水为溶剂,转速为 100r/min,温度为 $37 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 依法操作,分别在 2、5、10、15、20、20、30min 定时取样,取药液 5ml,同时补充等量的水,将药液过 0.45um 的滤膜过滤,用高效液相色谱法进行测定。

[0080] 将本发明的三个实施例中的微囊片剂同普通片剂进行溶出特征考察,其溶出曲线图见图 1。从图中可以看出,所有的片剂均有较高的溶出度,在 20min 中时累积溶出度都大于 80%。符合片剂的溶出度要求。从图中可以明显的看出,本发明制备的微囊片剂溶出度高,释放快速而且平稳。这一特点显示本发明制备的片剂能够使药物在体内平稳快速释放,不但使药物疗效发挥快速,并且有效避免药物的峰谷现象,降低因血药浓度过高引起的不良反应。

[0081] 实验 2:本发明的米格列醇微囊片剂稳定性考察:

[0082] 将胶囊置于市售包装下置于 40°C /RH75% 的恒温恒湿箱内贮存 6 个月,分别于 0 天和第 6 个月时分别进行性状、溶出度、有关物质、含量的考察,其中溶出度考察方法同实验 1,只在 20min 时取样,同法测定溶出度。有关物质和含量用 HPLC 法进行测定,结果见表 1。

[0083] 表 1 米格列醇片加速实验稳定性考察结果

样品	时间	性状	溶出度/%	有关物质/%	含量/%
普通片	第 0 天	类白色片	95	0.24	100.21
	第六个月	类白色片	89	0.82	100.34
实施例 1	第 0 天	类白色片	96	0.23	101.05
	第六个月	类白色片	94	0.48	101.02
实施例 2	第 0 天	类白色片	94	0.19	99.87
	第六个月	类白色片	95	0.39	100.12
实施例 3	第 0 天	类白色片	95	0.27	100.71
	第六个月	类白色片	94	0.52	100.54

[0085]

[0086] 如表 1 所示,加速实验过程中,各实验中样品的外观性状和含量基本上未发生变化。但是普通片的溶出度明显变小,有关物质明显变大,而本发明的微囊片剂的溶出基本上未发生变化,有关物质的增加也比普通片剂小的多,说明本发明所制备的微囊片剂能够提高药物的稳定性,延长制剂的货架期。有关物质的控制有利于控制药物的不良反应。

[0087] 实验 3:本发明的米格列醇微囊片剂引湿性考察:

[0088] 药物引湿性测定参考 2005 版药典二部附录 XIX J 药物引湿性实验指导原则中的方法和引湿增重界定的标准。测试环境条件为 $(25 \pm 1)^{\circ}\text{C}$,相对湿度 75% \pm 5% 的恒温恒湿箱。以片剂的相对吸湿增重变化表征药物的引湿性改变。实验测定比较了普通片剂和本发明的微囊片剂引湿性的变化,具体结果见表 2

[0089] 表 2 不同片剂的引湿性

[0090]

样品	相对引湿增重 /% (n = 3)	引湿性评价
普通片	7.4	有引湿性
实施例 1	1.2	略有引湿性
实施例 2	0.1	不具引湿性
实施例 3	0.8	略有引湿性

[0091] 由表 2 可见,普通片剂因为原料具有引湿性,所以普通片剂同样具有较强的引湿性,将米格列醇制备成微囊,再压制成片,囊材能够保护作为囊心物的原料与水分的接触从而减小了原料的引湿性,药物制成微囊,引湿性的降低,解决了片剂在储存过程中的吸潮问题,提高了主药的稳定性,增强了米格列醇片剂用药的安全性。

[0092] 实验 4 本发明的米格列醇微囊流动性考察:

[0093] 按照粉体学原理,采用固定漏斗法测定本发明的休止角(θ)以考察本发明的微丸的流动性。

[0094] 取白纸一张,用圆规画半径为(R)2.5cm的圆,将微丸装于串联的三个小漏斗中,对准圆心,让颗粒缓慢从漏斗中流出,待颗粒形成的锥形堆底部与圆形边界重合,迅速停止,测定圆锥体的高度(H),重复测定三次, $\text{tg } \theta = H/R$ 。结果见表 3

[0095] 表 3 制备片剂的颗粒和粉末与本发明微囊流动性(度)

[0096]

样品	普通颗粒	普通粉末	实施例 1	实施例 2	实施例 3
休止角	34	42	22	25	24

[0097] 由以上结果可以看出,干粉所制备的颗粒和粉末的休止角显著大于本发明所制备的微囊的休止角。一般认为休止角小于 30 度,具有较好的流动性(休止角大于 40 度,流动性不好),利于片剂的压制,与粉末相比还具有很好的工作环境。有利于生产的顺利进行,适合工业化生产。

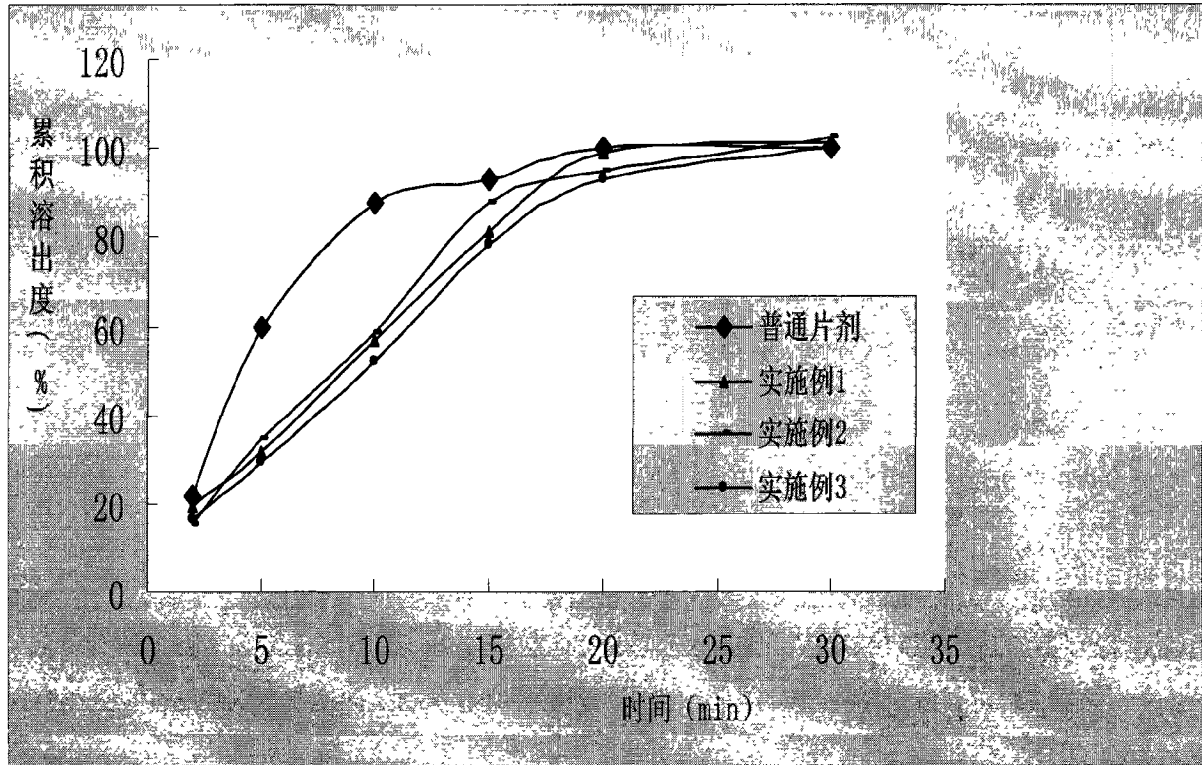


图 1