



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103479592 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 22

(21) 申请号 201310403578. 7

(22) 申请日 2013. 09. 06

(73) 专利权人 浙江新光药业股份有限公司

地址 312400 浙江省绍兴市嵊州市环城西路
25 号

(72) 发明人 徐友江 孙理城

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 31/155(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

审查员 刘瑞华

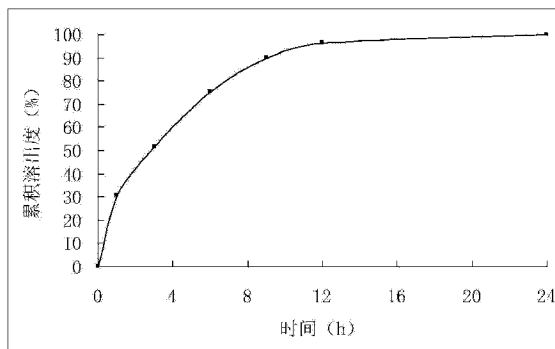
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(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

本发明公开了一种盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法,该制剂由含药颗粒与药学上可接受的辅料混匀后直接压片而成,所述的含药颗粒是将二甲双胍水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中形成混悬液,加热蒸干后过筛而得。本发明制剂减少了缓释材料的用量,将颗粒包衣和制粒一步完成,药物释放平稳,适于工业化生产。



1. 一种盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:所述的盐酸二甲双胍缓释片由含药颗粒与药学上可接受的辅料混匀后直接压片而成,所述的含药颗粒是将二甲双胍水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中形成混悬液,加热蒸干后过筛而得,其中盐酸二甲双胍与乙基纤维素的重量用量比为 1:0.08-0.5。

2. 根据权利要求 1 所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:盐酸二甲双胍与乙基纤维素的重量用量比为 1:0.2-0.3。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:所述的药学上可接受的辅料包括填充剂和润滑剂。

4. 根据权利要求 3 所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:所述的填充剂选自微晶纤维素、乳糖和预胶化淀粉中的一种或多种。

5. 根据权利要求 3 所述的盐酸二甲双胍缓释片,其特征在于:所述的润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉中的一种或多种。

6. 一种根据权利要求 1 或 2 所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 将盐酸二甲双胍溶解在水中,备用;

(2) 将乙基纤维素溶解在乙醇中,备用;

(3) 搅拌条件下,将二甲双胍的水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中,将此混悬液加热,蒸干后,过筛,将过筛后的颗粒与药学上可接受的辅料混合均匀,压片。

7. 根据权利要求 6 所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其特征在于:所述的药学上可接受的辅料包括填充剂和润滑剂。

8. 根据权利要求 7 所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其特征在于:所述的填充剂选自微晶纤维素、乳糖和预胶化淀粉中的一种或多种。

9. 根据权利要求 7 所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其特征在于:所述的润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉中的一种或多种。

一种盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂技术领域,具体而言,涉及一种盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸二甲双胍是一种可以口服并得到广泛应用的双胍类降糖药,是目前世界发达国家仍在使用的唯一口服双胍类抗高血糖药物,可改善二型糖尿病患者对糖的耐受,降低基础及餐后血浆葡萄糖浓度,作用机制与其他抗糖尿病药物不同。盐酸二甲双胍减少肝糖生成,使小肠对糖的吸收减少,通过增加外周对糖的摄取及利用而改善胰岛素的抵抗。在正常人及二型糖尿病患者中不产生低血糖反应,也不产生高胰岛素血症。目前临床上使用的盐酸二甲双胍为普通片剂和胶囊等,常用剂量为每日 1.5g,分三次服用。因此,必须将服药时间有规律地间隔开,才能保证血药浓度维持治疗水平,存在病人服用不便,易忘服、漏服,血药浓度波动大等缺点。

[0003] 由于盐酸二甲双胍是一种水溶性很好的药物,且剂量较大,因此,制成缓释片有很大难度,目前采用普通的缓释材料羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等,缓释材料使用量过大,造成片重大,缓释指标也达不到美国药典 USP32 标准中质量规定,特别是需要控制 24 小时内以一定速度平稳释放、维持平稳的血药浓度使之达到良好的治疗效果是较为困难的。

[0004] CN1391890A 公开的盐酸二甲双胍缓释片是采用羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠等普通的药理学上常用的高分子材料,以形成凝胶型的缓释剂,且采用有机羧酸或醇在 50-60℃ 熔融状态下制粒,工艺操作极不方便,且该制剂也难以达到控制药物以一定速度平稳释放的目的。

[0005] CN1543937C 公开的盐酸二甲双胍缓释片是采用了羟丙基甲基纤维素与微粉乙基纤维素做缓释材料,该缓释材料用量较少,而且随着二甲双胍溶解后,缓释材料形成的水合凝胶层中产生了“蚀洞”,从而影响了缓释效果,难以达到理想的平稳释放目的,质量指标达不到美国药典 USP32 版药品质量标准要求。而且工艺采用常规的湿法制粒技术,步骤繁琐。

[0006] CN102119931B 公开了一种盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法,该缓释片的缓释材料选择壳聚糖,制备方法是采用干法制粒机制粒后压片。但是干法制粒粉尘较大,颗粒硬度大小不一,易造成释放不均匀现象。

[0007] 美国百时美-施贵宝公司(BMS)的产品商品名为“Glucophage XR”的盐酸二甲双胍缓释片,它是用羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁等制成的一种凝胶壁垒型亲水性骨架缓释剂,口服药片遇水后,羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠这些形成骨架的高分子材料在药片的表面迅速形成一层凝胶壁垒层,药物的释放由凝胶层的溶蚀和药物通过凝胶层的扩散两种机制所控制。采用这种机理制备的缓释片,骨架高分子材料的用量较大,造成片重片型过大。“Glucophage XR”产品的片重为 1g,其中有效药物为 0.5g,服用时需整粒吞服,不可咬碎,这样必须吞服片重太大的药片是很不方便的,尤其

是针对老年人更不方便。

发明内容

[0008] 现有技术中,采用凝胶骨架材料作为缓释材料,存在的问题是前期释药快,后期释放不完全;采用不溶性骨架材料,难以很好的控制药物释放,药物或者难以释放,或者释放迅速;用不溶性材料包衣,通过包衣控制释放,产业化困难,批间差异大。

[0009] 针对现有技术的不足,发明人的目的在于对方剂和工艺进行研究,提供一种片重小、释放平稳、缓释材料用量少的盐酸二甲双胍缓释片。

[0010] 具体而言,本发明是通过如下技术方案实现的:

[0011] 一种盐酸二甲双胍缓释片,所述的盐酸二甲双胍缓释片由含药颗粒与药学上可接受的辅料混匀后直接压片而成,所述的含药颗粒是将二甲双胍水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中形成混悬液,加热蒸干后过筛而得。

[0012] 优选地,上述的盐酸二甲双胍缓释片,其中盐酸二甲双胍与乙基纤维素的重量用量比为 1:0.08-0.5。

[0013] 进一步优选地,上述的盐酸二甲双胍缓释片,其中盐酸二甲双胍与乙基纤维素的重量用量比为 1:0.2-0.3。

[0014] 本发明的盐酸二甲双胍缓释片,其中所述的药学上可接受的辅料包括填充剂和润滑剂。优选地,所述的填充剂选自微晶纤维素、乳糖和预胶化淀粉中的一种或多种。优选地,所述的润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉中的一种或多种。

[0015] 本发明还提供了二甲双胍缓释片的制备工艺,通过该工艺可以制备获得片重小、释放平稳、缓释材料用量少的盐酸二甲双胍缓释片。

[0016] 具体地,本发明的制备工艺为一种根据上述盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,包括如下步骤:

[0017] (1) 将盐酸二甲双胍溶解在水中,备用;

[0018] (2) 将乙基纤维素溶解在乙醇中,备用;

[0019] (3) 搅拌条件下,将二甲双胍的水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中,将此混悬液加热,蒸干后,过筛,将过筛后的颗粒与药学上可接受的辅料混合均匀,压片。

[0020] 本发明所述的盐酸二甲双胍缓释片的制备方法,其中所述的药学上可接受的辅料包括填充剂和润滑剂。其中:所述的填充剂选自微晶纤维素、乳糖和预胶化淀粉中的一种或多种;所述的润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉中的一种或多种。

[0021] 常规粉末包衣技术,需要专用设备,操作复杂,可重复性差,难以工业化放大。发明人创造性提出以下方案:将盐酸二甲双胍溶解在水中,乙基纤维素溶解在乙醇中,搅拌条件下,将二甲双胍的水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中,因溶解度降低,二甲双胍析出微细晶体混悬在乙基纤维素的乙醇溶液中,将此混悬液加热,随着乙醇的挥发,乙基纤维素缓慢析出,附着在盐酸二甲双胍的表层,将盐酸二甲双胍表面包覆一层乙基纤维素。蒸干后,过筛,将过筛后的颗粒与填充剂、润滑剂混合均匀,压片即得。本发明中,发明人创造性的将颗粒包衣技术与制备颗粒技术结合,利用药物在不同溶剂中溶解度的差异,制备药物微细颗粒,同时将制备的颗粒包衣,很好的控制了药物的释放。

[0022] 与现有技术相比,本发明减少了缓释材料的用量,将颗粒包衣和制粒一步完成,药

物释放平稳,适于工业化生产。

附图说明

- [0023] 图 1 为实施例 1 制备的缓释片中盐酸二甲双胍累计释放曲线图。
 [0024] 图 2 为实施例 2 制备的缓释片中盐酸二甲双胍累计释放曲线图。
 [0025] 图 3 为实施例 3 制备的缓释片中盐酸二甲双胍累计释放曲线图。
 [0026] 图 4 为对比实施例 1 制备的缓释片中盐酸二甲双胍累计释放曲线图。

具体实施方式

[0027] 以下实施例进一步描述本发明的制备过程和有益效果,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。

[0028] 实施例 1 盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法

[0029]

盐酸二甲双胍	500g
纯水	600g
乙基纤维素	50g
乙醇	600g
微晶纤维素	100g
硬脂酸镁	7g

[0030] 制备方法:

[0031] 称取处方量的盐酸二甲双胍溶解在水中,称取处方量的乙基纤维素溶解在乙醇中;搅拌条件下,将二甲双胍的水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中,将此混悬液加热至 80℃,缓慢蒸干后,过 20 目筛,将过筛后的颗粒与处方量的微晶纤维素、硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0032] 实施例 2 盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法

[0033]

盐酸二甲双胍	500g
纯水	700g
乙基纤维素	200g
乙醇	800g
乳糖	120g
硬脂酸镁	7g

[0034] 制备方法:

[0035] 称取处方量的盐酸二甲双胍溶解在水中,称取处方量的乙基纤维素溶解在乙醇中;搅拌条件下,将二甲双胍的水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中,将此混悬液加热至

85℃,缓慢蒸干后,过 20 目筛,将过筛后的颗粒与处方量的乳糖、硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0036] 实施例 3 盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法

[0037]

盐酸二甲双胍	500g
纯水	700g
乙基纤维素	100g

[0038]

乙醇	800g
预胶化淀粉	120g
硬脂酸镁	7g

[0039] 制备方法：

[0040] 称取处方量的盐酸二甲双胍溶解在水中,称取处方量的乙基纤维素溶解在乙醇中;搅拌条件下,将二甲双胍的水溶液加入到乙基纤维素的乙醇溶液中,将此混悬液加热至 85℃,缓慢蒸干后,过 18 目筛,将过筛后的颗粒与处方量的预胶化淀粉、硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0041] 对比实施例 1 盐酸二甲双胍缓释片及其制备方法

[0042]

盐酸二甲双胍	500g
乙基纤维素	100g
预胶化淀粉	120g
8%聚维酮水溶液	适量
硬脂酸镁	7g

[0043] 制备方法：

[0044] 盐酸二甲双胍、乙基纤维素、预胶化淀粉分别过 100 目筛,处方量称取,混合均匀,加入 8% 聚维酮水溶液适量,制粒,60℃干燥,干颗粒过 18 目筛,过筛后的颗粒与处方量的预胶化淀粉、硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0045] 实施例 4 盐酸二甲双胍缓释片的释放度考察

[0046] 释放度测定方法:中国药典 2010 年版附录,蓝法 75 转 /min,以去空气的新鲜水 1000ml 为本品释放溶剂。选择紫外分光光度法在 233nm 处利用吸收系数法测定盐酸二甲双胍缓释片的释放度。

[0047] 表 1 各实施例制备的缓释片释放度测定结果

[0048]

样品来源	1h (%)	3h (%)	6h (%)	9h (%)	12h (%)	24h (%)
实施例 1	30.3	51.5	75.4	89.8	96.5	100.2

实施例 2	15.6	32.4	64.1	76.3	89.2	97.6
实施例 3	23.4	40.2	65.3	82.5	90.2	99.8

[0049]

对比实施例 1	65.2	99.8	99.9	100.1	99.7	99.9
---------	------	------	------	-------	------	------

[0050] 根据表 1 的试验结果可知,本发明实施例 1-3 制备的盐酸二甲双胍缓释片释放平稳(参见图 1-3);对比实施例 1 将盐酸二甲双胍与乙基纤维素等混合后制粒,由于制备的颗粒中二甲双胍未被乙基纤维素充分包裹,故释放过快(参见图 4)。

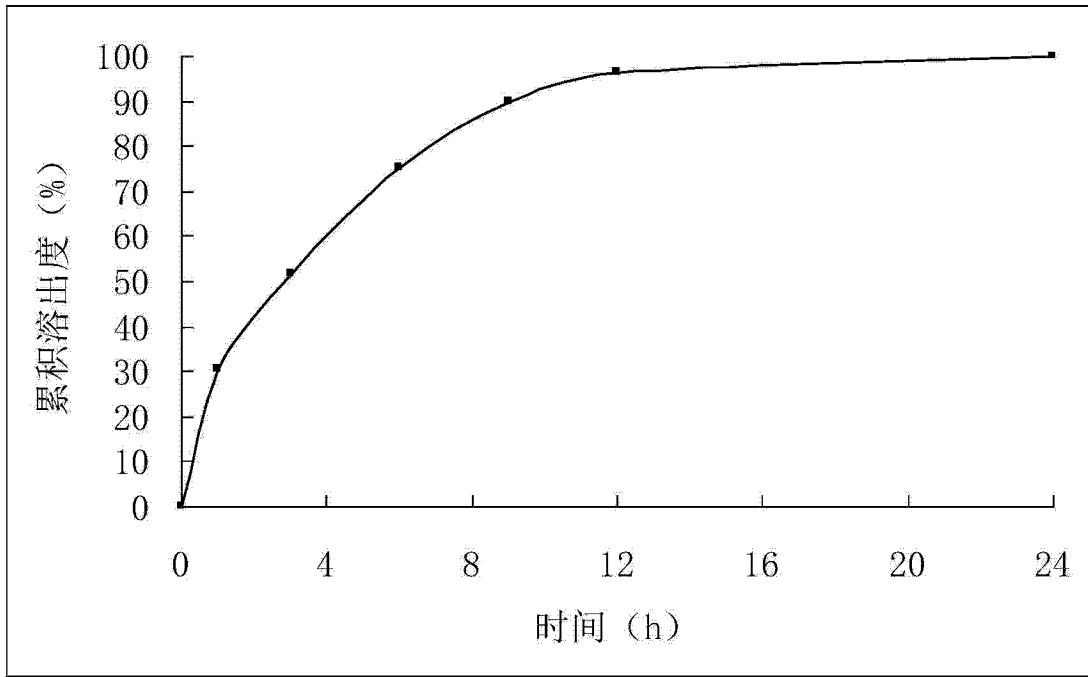


图 1

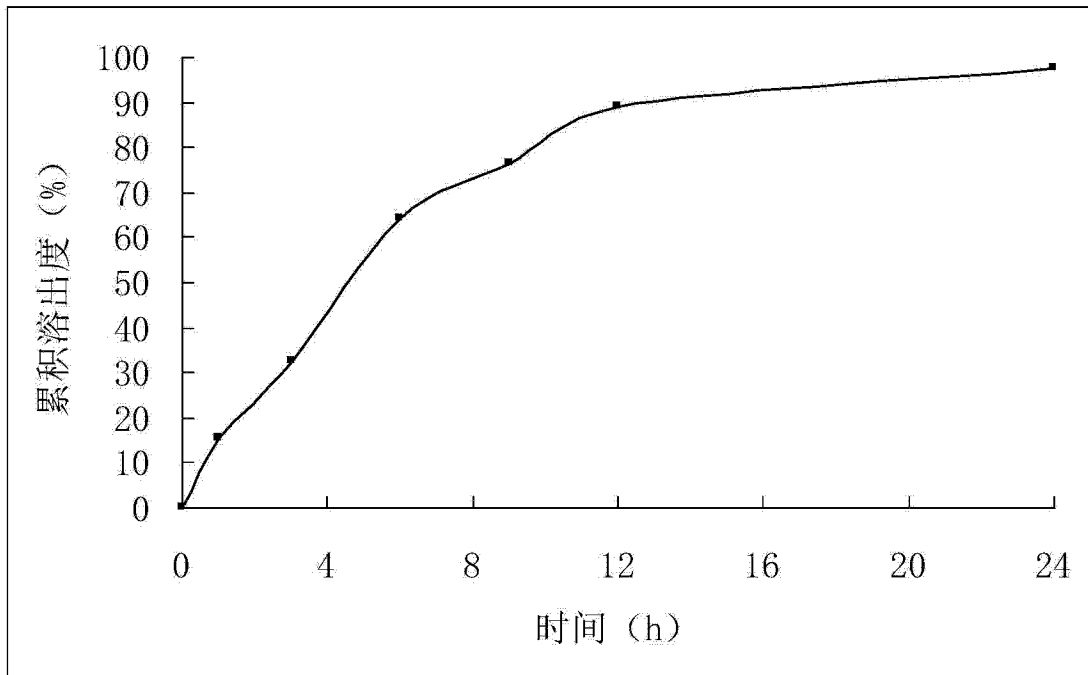


图 2

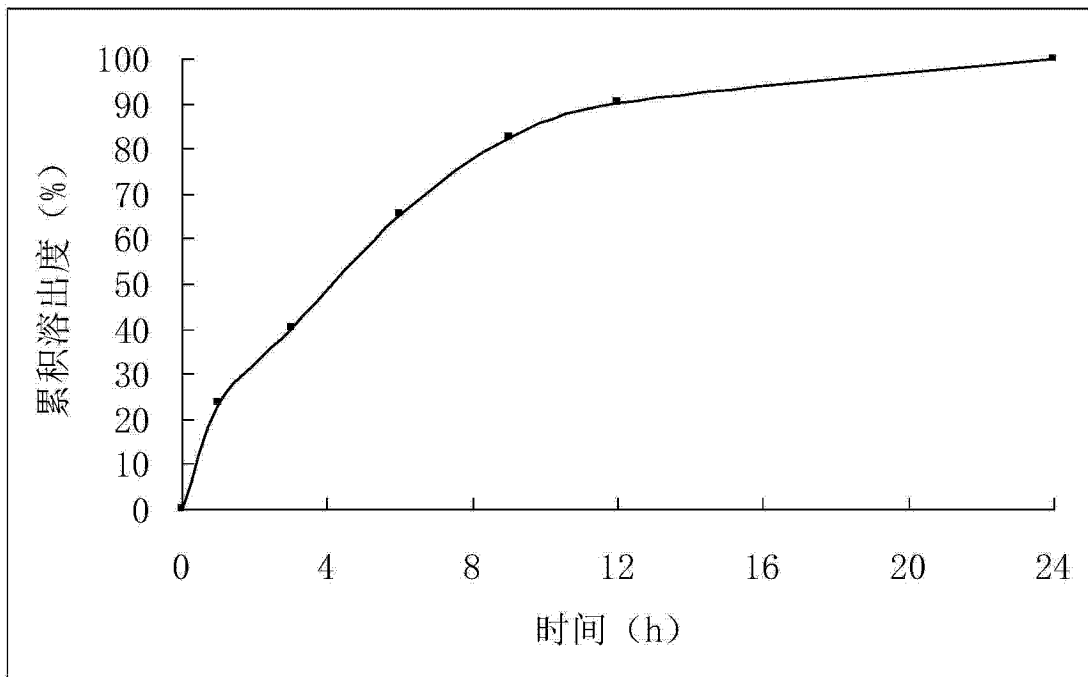


图 3

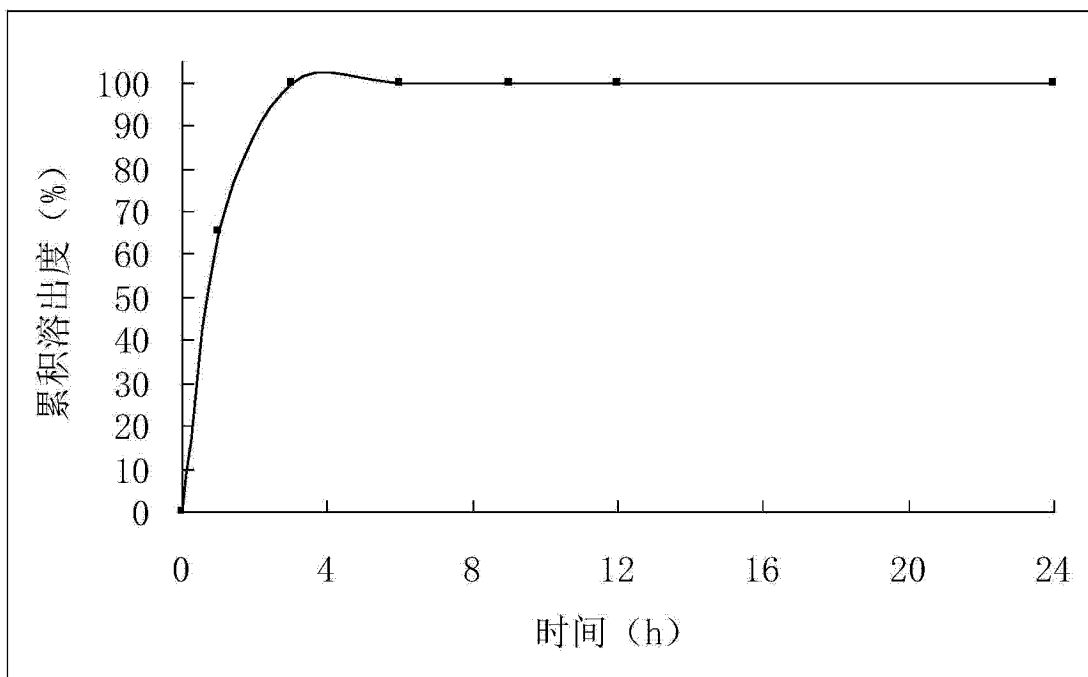


图 4