

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910016275.3

[51] Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 23 日

[11] 公开号 CN 101606921A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[22] 申请日 2009.7.8

[21] 申请号 200910016275.3

[71] 申请人 青岛黄海制药有限责任公司

地址 266101 山东省青岛市科苑经四路 17 号

[72] 发明人 孙桂荣 吴立明

[74] 专利代理机构 济南圣达专利商标事务所有限
公司

代理人 王立晓

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

阿卡波糖固体缓释制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种阿卡波糖固体缓释制剂，它由阿卡波糖、缓释阻滞剂和药用辅料经粉碎混合制粒然后灌装胶囊或送入压片机进行压片制得。该种阿卡波糖固体缓释制剂完全达到了缓释的要求，体外试验证明，2 小时时，制剂的释放度为 20 ~ 40%，4 小时时释放度为 40 ~ 65%，8 小时时释放度为 75% 以上。

1、阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，它由下列重量份比的原料组成：阿卡波糖 5~20 份，缓释阻滞剂 5~50 份，药用辅料 30~80 份。

2、按照权利要求 1 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，它由下列重量份比的原料组成：阿卡波糖 5~20 份，缓释阻滞剂 10~35 份，药用辅料 45~80 份。

3、按照权利要求 1 或 2 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，所述的缓释阻滞剂为羟丙甲纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、海藻酸钠、硬脂酸、硬脂醇、氢化蓖麻油、聚乙二醇、十八醇、甘油三酯中的任意一种或多种。

4、按照权利要求 3 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，所述的缓释阻滞剂为羟丙甲纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、硬脂酸中的任意一种或多种。

5、按照权利要求 1 或 2 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，所述的药用辅料为填充剂和润滑剂，或填充剂、粘合剂和润滑剂。

6、按照权利要求 5 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，所述的填充剂和润滑剂的重量比为 100:1~10，所述的填充剂、粘合剂和润滑剂重量份比为填充剂 50~80 份、粘合剂 1~10 份和润滑剂 0.5~5 份。

7、按照权利要求 5 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，所述的填充剂为磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、糊精、乳糖、淀粉、微晶纤维素、甘露醇、山梨醇中的任意一种或多种；所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、纤维素衍生物、明胶、聚乙二醇中的任意一种或多种；所述的润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉中的任意一种或几种。

8、按照权利要求 7 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，所述的填充剂为磷酸氢钙、糊精、乳糖、淀粉、微晶纤维素中的任意一种或多种；所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮；所述的润滑剂为硬脂酸镁。

9、按照权利要求 1 或 2 所述的阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，所述的阿卡波糖固体缓释制剂剂型为缓释片或缓释胶囊。

10、按照权利要求 1 或 2 所述的阿卡波糖固体缓释制剂的制备方法，其特征是，包括以下步骤：

1) 将阿卡波糖以及各种药用辅料粉碎，然后过 50~120 目筛，分别保存备用；

2) 按比例称取缓释阻滞剂、步骤 1) 备用的阿卡波糖和药用辅料中的填充剂，并将其充分混合均匀；

3) 将步骤 2) 混合均匀的原料，用粘合剂的乙醇或水溶液制软材，再湿法制粒，然后在 40~80℃ 的温度下烘干，16~24 目筛整粒，向整好的颗粒中加入润滑剂，混合均匀后直接灌装

胶囊或送入压片机进行压片；或者将步骤 2) 混合均匀的原料，加入润滑剂混匀后送入压片机直接压片。

阿卡波糖固体缓释制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种治疗 II 型糖尿病的口服药物阿卡波糖的固体缓释制剂及其制备方法，属于药物制剂领域。

背景技术

阿卡波糖（acarbose）是由拜耳公司 1990 年研制成功，于 1994 年在欧美国家上市，用于治疗 2 型糖尿病。商品名 Glucobay，次年，阿卡波糖即进入中国市场，商品名“拜唐苹”。剂型为普通片剂，剂量为 50mg/片和 100mg/片。用法用量：每日口服三次，每次 50~100mg，个别病人可增加至每日三次，每次 200mg。

阿卡波糖属于 α -糖苷酶抑制剂类药物，是一种复合低聚四碳糖，可竞争性抑制小肠肠道刷状缘壁细胞 α -糖苷酶，延缓双糖和多糖的水解吸收，从而有效降低餐后血糖。阿卡波糖上市之前，糖尿病的治疗药物主要是胰岛素、磺脲类和双胍类药物，阿卡波糖作为一类全新作用机制的治疗药物，一上市就引起了临床医师的兴趣。由于阿卡波糖是第一个主要对餐后高血糖起治疗作用的口服药物，因此也进一步引起了临床医师对干预餐后高血糖重要性的兴趣。目前上市的阿卡波糖普通片，服用后遇胃液迅速崩解，经吸收进入血液而起效。但由于是普通制剂，存在释药过快，即时血药浓度过高，经短暂代谢后血药浓度又过低，前者易产生毒副作用，如胃肠道不适、肝肾功能受损等，后者会使药效持续时间太短。另外病人需一日服用三次以上，极不方便，易忘服漏服，对疗效产生影响。

发明内容

本发明的目的是克服上述不足，而提供一种阿卡波糖固体缓释制剂，该种制剂释放缓慢，可维持在有效血药浓度内长期起效，提高了阿卡波糖口服制剂的疗效和易用性及方便性。

本发明的另一目的是提供该种阿卡波糖固体缓释制剂的制备方法。

本发明解决问题的技术方案为：

阿卡波糖固体缓释制剂，其特征是，它由下列重量份比的原料组成：阿卡波糖 5~20 份，缓释阻滞剂 5~50 份，药用辅料 30~80 份。

所述的阿卡波糖固体缓释制剂，优选由下列重量份比的原料组成：阿卡波糖 5~20 份，缓释阻滞剂 10~35 份，药用辅料 45~80 份。

所述的缓释阻滞剂为羟丙甲纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、海藻酸钠、硬脂酸、硬脂醇、氢化蓖麻油、聚乙二醇、十八醇、甘油三酯中的任意一种或多

种。

所述的缓释阻滞剂优选羟丙甲纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、硬脂酸中的任意一种或多种。

所述的药用辅料为填充剂和润滑剂，或填充剂、粘合剂和润滑剂。

所述的填充剂和润滑剂的重量比为 100:1~10。

所述的填充剂、粘合剂和润滑剂重量份比为填充剂 50~80 份、粘合剂 1~10 份和润滑剂 0.5~5 份。

所述的填充剂为磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、糊精、乳糖、淀粉、微晶纤维素、甘露醇、山梨醇中的任意一种或多种；所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、纤维素衍生物、明胶、聚乙二醇中的任意一种或多种；所述的润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉中的任意一种或几种。

所述的填充剂优选磷酸氢钙、糊精、乳糖、淀粉、微晶纤维素中的任意一种或多种；所述的粘合剂优选聚乙烯吡咯烷酮；润滑剂优选硬脂酸镁。

所述的阿卡波糖固体缓释制剂，剂型为缓释片或缓释胶囊。

所述的阿卡波糖固体缓释制剂的制备方法，包括以下步骤：

- 1) 将阿卡波糖以及各种药用辅料粉碎，然后过 50~120 目筛，分别保存备用；
- 2) 按比例称取缓释阻滞剂、步骤 1) 备用的阿卡波糖和药用辅料中的填充剂，并将其充分混合均匀；
- 3) 将步骤 2) 混合均匀的原料，用粘合剂的乙醇或水溶液制软材，再湿法制粒，然后在 40~80℃ 的温度下烘干，16~24 目筛整粒，向整好的颗粒中加入润滑剂，混合均匀后直接灌装胶囊或送入压片机进行压片；或者将步骤 2) 混合均匀的原料，加入润滑剂混匀后送入压片机直接压片。

阿卡波糖固体缓释制剂的制备方法，步骤 3) 中所述的胶囊或压片中阿卡波糖的剂量为 50-200mg。

本发明的优点在于：所述的阿卡波糖固体缓释制剂完全达到了缓释的要求，体外试验证明，2 小时时，制剂的释放度为 20~40%，4 小时时释放度为 40~65%，8 小时时释放度为 75%以上；一天只需服用一次，大大提高病人的服药的顺应性，使用方便，特别适用于需要长期服药的慢性疾病患者，可使血药浓度平稳，避免峰谷现象，有利于降低药物的毒副作用，同时可减少用药的总剂量，可用最小剂量达到最大药效。

具体实施方式

实施例 1

阿卡波糖固体缓释制剂（阿卡波糖缓释片），由下述重量配比的原料配制而成：

阿卡波糖	150g
羟丙甲纤维素	50g
羟乙基纤维素	30g
羧甲基纤维素钠	40g
硬脂酸	50g
磷酸氢钙	100g
淀粉	80g
乳糖	70g
微晶纤维素	120g
10%聚乙烯吡咯烷酮溶液	700g
硬脂酸镁	15g

制备方法如下：

- 1) 将阿卡波糖以及各种药用辅料粉碎，然后过 100 目筛，分别保存备用；
- 2) 按比例称取缓释阻滞剂、步骤 1) 备用的阿卡波糖和药用辅料中的填充剂，并将其充分混合均匀；
- 3) 将步骤 2) 混合均匀的原料，用聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液制软材，再湿法制粒，然后在 60℃ 的温度下烘干，24 目筛整粒，向整好的颗粒中加入润滑剂，混合均匀后送入压片机进行压片形成片重为 775mg 的阿卡波糖缓释片。

实施例 2

阿卡波糖固体缓释制剂（阿卡波糖缓释片），由下述重量配比的原料配制而成：

阿卡波糖	200g
羟丙甲纤维素	70g
羧甲基纤维素钠	30g
硬脂酸	50g
磷酸氢钙	150g
乳糖	130g
微晶纤维素	140g
硬脂酸镁	15g

制备方法如下：

- 1) 将阿卡波糖以及各种药用辅料粉碎，然后过 80 目筛，分别保存备用；
- 2) 按比例称取缓释阻滞剂、步骤 1) 备用的阿卡波糖和药用辅料中的填充剂，并将其充分混合均匀；
- 3) 将步骤 2) 混合均匀的原料，加入润滑剂混匀后送入压片机直接压片形成片重为 785mg 的阿卡波糖缓释片。

实施例 3

阿卡波糖固体缓释制剂（阿卡波糖缓释胶囊），由下述重量配比的原料配制而成：

阿卡波糖	50g
羟丙甲纤维素	35g
羧甲基纤维素钠	15g
磷酸氢钙	60g
糊精	90g
乳糖	70g
10%聚乙烯吡咯烷酮溶液	70g
硬脂酸镁	5g

制备方法如下：

- 1) 将阿卡波糖以及各种药用辅料粉碎，然后过 50 目筛，分别保存备用；
- 2) 按比例称取缓释阻滞剂、步骤 1) 备用的阿卡波糖和药用辅料中的填充剂，并将其充分混合均匀；
- 3) 将步骤 2) 混合均匀的原料，用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液制软材，再湿法制粒，然后在 40℃ 的温度下烘干，16 目筛整粒，向整好的颗粒中加入润滑剂，混合均匀后直接灌装胶囊形成粒重为 400mg 的阿卡波糖缓释胶囊。

实施例 4

释放速度测试：将本发明实施例制得的阿卡波糖固体缓释制剂按以下方法进行释放度测定：以水 900ml 为溶剂，转速为每分钟 100 转，按转篮法试验，经 2、4、8 小时，分别取溶液 2ml，同时向溶出杯中加水 2ml 滤过，取续滤液照高效液相色谱法测定。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 600mg，无水磷酸氢二钠 279mg，加水 100ml 溶解并稀释至 1000ml)-乙腈(95:5)为流动相，流速为 1.5ml/min，检测波长为 210nm，柱温 40℃，理论板数按阿卡波糖峰计算不得低于 800。取 50μl 注入液相色谱仪，记录色谱图。另取阿卡

波糖对照品适量，精密称定，加水溶解并制成相应浓度的溶液作为对照品溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算出每片在不同时间点的释放量，限度为2小时时制剂的释放度为20~40%，4小时时释放度为40~65%，8小时时释放度为75%以上，应符合规定。

测试结果如下表1：

表1

测试样品	实施例1产品	实施例2产品	实施例3产品
1小时释放速度	15.36%	18.33%	21.44%
2小时释放速度	30.21%	29.54%	28.37%
4小时释放速度	55.75%	53.21%	57.29%
6小时释放速度	71.25%	68.59%	68.78%
8小时释放速度	82.31%	78.63%	79.27%
10小时释放速度	91.66%	85.69%	91.34%
12小时释放速度	99.43%	93.47%	98.37%
片剂硬度	45±5N	36±5N	-----