

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4965

A61K 9/20 A61P 7/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410044297.8

[43] 公开日 2005 年 2 月 23 日

[11] 公开号 CN 1582937A

[22] 申请日 2004.5.21

[21] 申请号 200410044297.8

[71] 申请人 南昌弘益科技有限公司

地址 330029 江西省南昌高新技术产业开发区火炬大街 789 号

[72] 发明人 钱进 许军 彭红 李平
朱丹 刘孝乐

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 盐酸阿米洛利滴丸及其制备方法

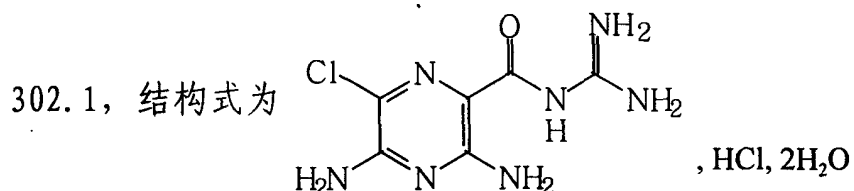
[57] 摘要

本发明通过应用超微粉碎和滴丸剂生产工艺技术制成的盐酸阿米洛利滴丸，可以达到提高崩解分散速度、溶出速率和溶出度，起效迅速，提高药物稳定性，减少辅料用量，降低生产成本，携带和服用方便的目的。 依从性好，特别适合于儿童、老年人、卧床病人和吞咽困难患者服用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 盐酸阿米洛利滴丸及其制备方法，其特征在于：将 1 重量份经超微粉碎的盐酸阿米洛利细粉加入至 5~20 重量份熔融的基质中，充分混匀，滴制法在冷却剂中冷凝成丸，除冷却剂，干燥，即得。

2. 权利要求 1 所述的盐酸阿米洛利的化学名称为 N-脒基-3, 5-二氨基-6-氯吡嗪-2-酰胺盐酸盐二水合物，分子式为 $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ ，分子量为



3. 权利要求 1 所述的基质包括但不限于聚乙二醇 6000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 1000、硬脂酸钠、甘油明胶、泊洛沙姆、硬脂酸、单硬脂酸甘油酸、虫蜡等。

4. 权利要求 1 所述的冷却剂包括但不限于二甲基硅油、液体石蜡、植物油、水、乙醇溶液等。

盐酸阿米洛利滴丸及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种医药配制品及其制备方法，具体地说是盐酸阿米洛利滴丸及其制备方法。

背景技术

盐酸阿米洛利系利尿药，作用于肾脏远端小管，阻断钠—钾交换机制，促使钠、氯排泄而减少钾和氢离子分泌。作用不依赖于醛固酮。其本身促尿钠排泄和抗高血压活性较弱，但与噻嗪类或髓袢类利尿剂合用有协同作用。

盐酸阿米洛利口服后经胃肠道吸收。作用半衰期为 6~9 小时，单次口服起效时间为 2 小时，血清浓度达峰时间为 3—4 小时，有效持续时间为 6~10 小时，约 50%以原型药从小便中排泄，40%在 72 小时内随粪便排出。目前上市销售的仅有片剂，临床主要用于治疗水肿性疾病，亦可用于难治性低钾血症的辅助治疗。

盐酸阿米洛利味苦，在水中微溶，其片剂崩解时间长，溶出度和溶出速率低，吸收差，生物利用度低，辅料用量比例大，儿童、老年人、卧床病人和吞咽困难患者服用不方便，依从性差，影响了盐酸阿米洛利治疗作用的发挥。

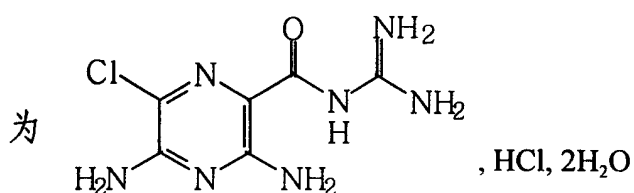
本发明就是通过应用超微粉碎技术和滴丸制剂工艺技术制成盐酸阿米洛利滴丸剂，从而克服盐酸阿米洛利片的以上缺陷，使盐酸阿米洛利的治疗作用得以充分发挥。

发明内容

通过应用超微粉碎技术和滴丸制剂工艺技术制成的盐酸阿米洛利滴丸不仅具有崩解溶散快，溶出度和溶出速率提高，质量稳定，药丸体积小，携带和服用方便，起效迅速，依从性好，特别适合儿童、老年人、卧床病人和吞咽困难患者服用的特点，而且还具有生产条件和生产设备简单，生产成本低，与片剂相比辅料用量减少的优点，充分体现了新药研究开发以人为本的精神。

为达到上述目的，本发明采用以下技术方案：将 1 重量份经超微粉碎的盐酸阿米洛利细粉加入至 5~20 重量份熔融的基质中，充分混匀，滴制法在冷却剂中冷凝成丸，除冷却剂，干燥，即得。

本发明中盐酸阿米洛利的化学名称为 N-脒基-3, 5-二氨基-6-氯吡嗪-2-酰胺盐酸盐二水合物, 分子式为 $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl \cdot 2H_2O$, 分子量为 302.1, 结构式



本发明中的基质包括但不限于聚乙二醇 6000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 1500、聚乙二醇 1000、硬脂酸钠、甘油明胶、泊洛沙姆、硬脂酸、单硬脂酸甘油酸、虫蜡等。

本发明中的冷却剂包括但不限于二甲基硅油、液体石蜡、植物油、水、乙醇溶液等。

下面经过检测对照说明本发明的有益效果

一、检测指标及方法

1. 崩解(溶散)时限: 照崩解时限检查法(中国药典 2000 年版二部附录 X A)检查。

2. 溶出速率: 取样品, 照溶出度测定法(中国药典 2000 年版二部附录 X C 第二法), 以 0.1mol/L 盐酸溶液 900ml 为溶剂, 转速为每分钟 50 转, 依法操作, 经 10、20、30、40 分钟时, 取溶液约 10ml, 滤过, 取续滤液, 照分光光度法(中国药典 2000 年版二部附录 IV A), 在 362nm 的波长处测定吸收度; 另精密称取经 100℃减压干燥 3 小时的盐酸阿米洛利对照品适量, 加 0.1mol/L 盐酸溶液制成每 1ml 中含 2.5 μg 的溶液, 同法测定, 计算溶出量。

二、市售盐酸阿米洛利片检测结果

1. 崩解时间: 56 分钟

2. 溶出速率:

时间(分钟)	10	20	30	40
溶出度(%)	19.3	37.5	62.4	75.4

三、实例 1 样品检测结果

1. 溶散时间: 2 分钟

2. 溶出速率:

时间 (分钟)	10	20	30	40
溶出度 (%)	51.6	88.7	99.4	99.2

四、实例 2 样品检测结果

1. 溶散时间: 3 分钟

2. 溶出速率:

时间 (分钟)	10	20	30	40
溶出度 (%)	54.5	86.3	98.2	99.0

五、实例 3 样品检测结果

1. 溶散时间: 2 分钟

2. 溶出速率:

时间 (分钟)	10	20	30	40
溶出度 (%)	49.4	81.5	97.6	98.3

六、实例 4 样品检测结果

1. 溶散时间: 6 分钟

2. 溶出速率:

时间 (分钟)	10	20	30	40
溶出度 (%)	38.9	81.2	95.3	96.4

七、实例 5 样品检测结果

1. 溶散时间: 6 分钟

2. 溶出速率:

时间 (分钟)	10	20	30	40
溶出度 (%)	50.4	84.5	99.9	99.2

八、实例 6 样品检测结果

1. 溶散时间: 6 分钟

2. 溶出速率

时间（分钟）	10	20	30	40
溶出度（%）	48.7	86.5	98.2	97.1

具体实施方式

一、实例 1

处方：

盐酸阿米洛利 2.5g

聚乙二醇 6000 18g

制成 1000 粒

制法：取经超微粉碎过 200 目筛的盐酸阿米洛利细粉加入至熔融的聚乙二醇 6000 基质中，搅匀，以二甲基硅油为冷却剂，滴制法制丸，干燥，即得。

二、实例 2

处方：

盐酸阿米洛利 2.5g

聚乙二醇 4000 18g

制成 1000 粒

制法：取经超微粉碎过 200 目筛的盐酸阿米洛利细粉加入至熔融的聚乙二醇 4000 基质中，搅匀，以二甲基硅油为冷却剂，滴制法制丸，干燥，即得。

三、实例 3

处方：

盐酸阿米洛利 2.5g

聚乙二醇 6000 15g

聚乙二醇 4000 5g

制成 1000 粒

制法：取经超微粉碎过 200 目筛的盐酸阿米洛利细粉加入至熔融的聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000 混合基质中，搅匀，以二甲基硅油为冷却剂，滴制法制丸，干燥，即得。

四、实例 4

处方:

盐酸阿米洛利	2.5g
<u>单硬脂酸甘油酯</u>	<u>18g</u>
制成	1000 粒

制法: 取经超微粉碎过 200 目筛的盐酸阿米洛利细粉加入至熔融的单硬脂酸甘油酯基质中, 混匀, 以冰水为冷却剂, 滴制法制丸, 干燥, 即得。

五、实例 5

处方:

盐酸阿米洛利	2.5g
聚乙二醇 6000	15g
<u>泊洛沙姆</u>	<u>5g</u>
制成	1000 粒

制法: 取经超微粉碎过 200 目筛的盐酸阿米洛利细粉加入至熔融的聚乙二醇 6000 和泊洛沙姆混合基质中, 搅匀, 以二甲基硅油为冷却剂, 滴制法制丸, 干燥, 即得。

六、实例 6

处方:

盐酸阿米洛利	2.5g
单硬脂酸甘油酯	16g
<u>泊洛沙姆</u>	<u>2g</u>
制成	1000 粒

制法: 取盐酸阿米洛利和泊洛沙姆经超微粉碎过 200 目筛的混合细粉加入至熔融的单硬脂酸甘油酯基质中, 混匀, 以冰水为冷却剂, 滴制法制丸, 干燥, 即得。