

[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 200810215519.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 12 日

[11] 公开号 CN 101502516A

[22] 申请日 2008.9.4

[21] 申请号 200810215519.6

[71] 申请人 山东淄博新达制药有限公司

地址 255087 山东省淄博市高新区鲁太大道 1 号

[72] 发明人 贺同庆 贾法强 安 英 张慧英
张玲玲

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种格列吡嗪肠溶制剂组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种格列吡嗪肠溶制剂组合物及其制备方法，主要由格列吡嗪原料药及适当辅料制成。本发明提供的格列吡嗪肠溶制剂与格列吡嗪普通制剂相比较具有对胃部刺激少从而减少不良反应等优点。该格列吡嗪肠溶制剂组合物对有胃不适疾病的病人特别适用。本发明提供一种较现有格列吡嗪相关制剂更安全且疗效更好的新剂型，其制备工艺质量可控性和稳定性好。

1、一种格列吡嗪肠溶制剂组合物及其制备方法，其特征在于：该组合物由格列吡嗪原料药和一种或一种以上药学上可接受的药用载体和 / 或辅料，按重量份计为 1 : 0.1~500 组成；规格为 1~10mg。该格列吡嗪肠溶制剂组合物制备方法是在成型的素粒/微丸上包上肠溶材料制成肠溶颗粒剂，或将成型素粒装入肠溶胶囊制成肠溶胶囊，或将肠溶颗粒/肠溶微丸直接装入普通硬胶囊制成相应的肠溶型胶囊。

2、按照权利要求 1 所述，其特征在于格列吡嗪肠溶制剂组合物，还可进一步含有制药工业上常用的载体和 / 或辅料，例如肠溶材料、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、增溶剂、乳化剂、增塑剂、助流剂等。

3、按照权利要求 1 和 2 所述，其特征在于肠溶材料选自丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸与丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯的共聚物、羟丙基醋酸纤维素、醋酸纤维素、羟丙甲纤维素酞酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯等的一种或多种。

4、根据权利要求 2 所述的药用载体，其特征在于：所述的粘合剂选自以下物质中的一种或多种：淀粉、明胶、糖（如木糖、乳糖等）、合成胶、海藻酸钠、羟甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、乙基纤维素、水、蜡、醇等。

5、根据权利要求 2 所述的药用载体，其特征在于：其中填充剂可以选自以下物质中的一种或多种：磷酸二钙、硫酸钙、纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉等。

6、根据权利要求 2 所述的药用载体，其特征在于：其中崩解剂可以选自以下物质中的一种或多种：低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、淀粉其衍生物等。

7、根据权利要求 2 所述的药用载体，其特征在于：其中润滑剂可以选自以下物质中的一种或多种：滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、聚乙二醇等。

8、根据权利要求 2 所述的药用载体其特征在于：其中增溶剂可以选用酒石酸、柠檬酸、聚乙二醇的一种或多种；乳化剂可以选用 span80 \ span85 的一种或多种；其中增塑剂可以选自丙二醇、甘油、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、乙酰单甘油酸酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油等中的至少一种。

9、按照权利要求 1 所述，其特征在于所述制备方法中，颗粒/微丸可按干法、湿法、喷雾干燥、离心造粒等现有制粒工艺制备，然后经过相应制剂的成型工艺，即可得对应的口服肠溶制剂。

一种格列吡嗪肠溶制剂组合物及其制备方法

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及到一种格列吡嗪肠溶制剂组合物及其制备方法。

背景技术

随着人民生活水平的日益提高，糖尿病患病率正急剧增加，据世界卫生组织统计，1985年全世界约有3000万糖尿病人，至1997年增至1.35亿，1999年增加到1.43亿，据估计2010年将达到2.4亿；其中90%为2型糖尿病。现在对于2型糖尿病的治疗主要有胰岛素治疗法、双胍类药物治疗、磺脲类药物治疗和噻唑烷二酮类、减少碳水化合物吸收的药物、醛糖还原酶抑制剂等。胰岛素由于药物剂量的难控制性和使用的不方便一般不作为治疗糖尿病的一线用药；醛糖还原酶抑制剂由于特殊的作用机制和价格昂贵也不作为糖尿病的一线用药。故较多使用的是双胍类及磺脲类的药物作为治疗2型糖尿病的一线用药。

磺脲化合物应用于治疗糖尿病已有30多年，大量临床实践证明磺脲化合物是治疗2型糖尿病较好的药剂。格列吡嗪作为第二代磺脲化合物降糖药因其剂量小，作用强且持久，临床上已较广泛应用于经饮食、体育锻炼不能控制的2型糖尿病患者。

格列吡嗪药理作用：①促进胰腺胰岛 β 细胞分泌胰岛素，先决条件是胰岛 β 细胞还有一定的合成和分泌胰岛素的功能；②通过增加门静脉胰岛素水平或对肝脏直接作用，抑制肝糖原分解和糖原异生作用，肝生成和输出葡萄糖减少；③也可能增加胰外组织对胰岛素的敏感性和糖的利用(可能主要通过受体后作用)。因此，总的作用是药动学吸收快，口服后1~2.5小时血药浓度达峰值，作用持续时间可达24小时， $T_{1/2}$ 为2.5~4小时。主要经肝代谢失去活性，第1天97%排出体外，第2天100%排出体外。

除降血糖外，格列吡嗪还可改善高脂血症，降低甘油三酯和胆固醇水平，提高高密度脂蛋白胆固醇在总胆固醇中比率；还可抑制血小板聚集和促进纤维蛋白溶解，因而对血管病变有一定的防治作用。

格列吡嗪是一种较理想的2型糖尿病的一线用药。

但现有技术将格列吡嗪制备成普通胃溶片或胶囊剂，由于普通胃溶片和胶囊剂可在胃中崩解，所以实际使用过程中它对于胃部的刺激较大，相应引起恶心、呕吐、腹泻、腹痛等不良反应，同时易被胃酸破坏，造成有效成分含量降低，影响疗效。即普通口服制剂不能完全满足医患双方的更合理安全的使用要求，有一定的使用局限性。

为此，我们经过反复探索，开发研制了格列吡嗪肠溶制剂组合物，这种肠溶剂型的优点在于：在胃介质环境中稳定，药物在胃中并不释放和溶解，不会对胃造成刺激从而引发一系列的不良反应，对有胃不适疾病的病人特别适用；而且活性成分不会被胃酸破坏而影响疗效。

经相关专利和现有技术文献检索结果显示,已有关于格列吡嗪肠溶片的报道(发明名称:格列吡嗪肠溶片及其制备方法,申请号 200510200033.1),但未见格列吡嗪肠溶胶囊和肠溶颗粒的报道。

发明内容

为了克服格列吡嗪对胃的刺激而引起的不良反应,并使格列吡嗪在胃酸中不易被破坏而影响疗效,本发明提供了格列吡嗪肠溶制剂组合物。

本发明的目的在于提供格列吡嗪肠溶制剂组合物及其制备方法。

本发明的技术方案为:格列吡嗪肠溶制剂组合物及其制备方法,其特征在于:该组合物由格列吡嗪原料药和一种或一种以上药学上可接受的药用载体和/或辅料,按重量份计为1:0.1~500组成;规格为1~10mg。该格列吡嗪肠溶制剂组合物制备方法是在成型的素粒/微丸上包上肠溶材料制成肠溶颗粒剂,或将成型素粒装入肠溶胶囊制成肠溶胶囊,或将肠溶颗粒/肠溶微丸直接装入普通硬胶囊制成相应的肠溶型胶囊。

所述的格列吡嗪肠溶制剂组合物,还可进一步含有制药工业上常用的载体和/或辅料,例如肠溶材料、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、润湿剂、增溶剂、乳化剂、增塑剂、助流剂等。

所述的肠溶材料选自丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸与丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯的共聚物、羟丙基醋酸纤维素、醋酸纤维素、羟丙甲纤维素醋酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯等的一种或多种。

所述的粘合剂选自以下物质中的一种或多种:淀粉、明胶、糖(如木糖、乳糖等)、合成胶、海藻酸钠、羟甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、乙基纤维素、水、蜡、醇等。

所述的填充剂可以选自以下物质中的一种或多种:磷酸二钙、硫酸钙、纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、木糖、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉等。

所述的崩解剂可以选自以下物质中的一种或多种:低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、淀粉其衍生物等。

所述的润滑剂可以选自以下物质中的一种或多种:滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、聚乙二醇等。

所述的增溶剂可以选用酒石酸、柠檬酸、聚乙二醇等的一种或多种;乳化剂可以选用span80 \ span85等的一种或多种;其中增塑剂可以选自丙二醇、甘油、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、乙酰单甘油酸酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油等中的至少一种。

本发明所涉口服肠溶制剂可按干法、湿法、喷雾干燥、离心造粒等现有制粒工艺制备，然后经过相应制剂的成型工艺，即可得对应的口服肠溶制剂。

本发明提供的格列吡嗪肠溶制剂使得格列吡嗪在胃中不崩解，不对胃粘膜造成刺激，可以避免服药引起的恶心、腹痛、腹泻等不良反应。

本发明提供的组格列吡嗪肠溶制剂组合物制备工艺质量可控性和稳定性好。

具体实施方式

实施例 1

肠溶胶囊

处方：

格列吡嗪	5.00g
淀粉	30.00g
糊精	15.00g
50%乙醇溶液	适量
制 成	1000 粒

制备工艺：

将格列吡嗪、淀粉、糊精分别过 80 目筛，按处方量称取淀粉、糊精，置混合机中混合后再与格列吡嗪等量递增法混匀，加 50%乙醇溶液适量制软材，于颗粒机中制粒，将颗粒于 45℃ 干燥 30min，再通过摇摆式颗粒机，用 20 目筛网整粒。对混合颗粒进行含量测定，并确定肠溶胶囊壳容量范围填充。检查合格后，包装。

按上述方法制备的格列吡嗪肠溶胶囊，符合《中国药典 2005 年版二部》‘制剂通则’中规定的相关检测项目的要求。

实施例 2

肠溶微丸胶囊

处方：素微丸

格列吡嗪	1.00g
木糖	15.00g
微晶纤维素	25.00g
硬脂酸镁	0.50g
50%乙醇溶液	适量

制 成	1000 粒
处方：肠溶包衣液	
滑石粉	4 份
钛白粉	6 份
聚丙烯酸树脂 II	20 份
聚丙烯酸树脂 III	10 份
吐温 80	1.5 份
丙二醇	3 份
50 %乙醇溶液	适量

制备工艺：

将格列吡嗪、木糖、微晶纤维素、硬脂酸镁分别过 120 目筛，按素微丸处方量称取木糖、微晶纤维素、硬脂酸镁置混合机中混合后再与格列吡嗪等量递增法混匀，置于离心制粒机中，喷入适量的 50%乙醇溶液制素微丸，按肠溶包衣液处方配备包衣液对素微丸进行包衣，对包衣微丸进行含量测定，确定普通硬胶囊壳容量范围填充。检查合格后，包装。

按上述方法制备的格列吡嗪肠溶微丸胶囊，符合《中国药典 2005 年版二部》‘制剂通则’中规定的相关检测项目的要求。

实施例 3

肠溶颗粒剂

处方：素颗粒

格列吡嗪	2.00g
聚乙烯吡咯烷酮	38.0g
乳糖	178.00g
微晶纤维素	262.00g
硬脂酸镁	5.00g
50%乙醇溶液	适量
制 成	1000 袋

处方：肠溶包衣液

滑石粉	4 份
钛白粉	6 份

羟丙甲纤维素酞酸酯	35 份
吐温 80	1 份
丙二醇	3 份
50 %乙醇溶液	适量

制备工艺:

将格列吡嗪、聚乙烯吡咯烷酮、乳糖、微晶纤维素、硬脂酸镁分别过 120 目筛,按素颗粒处方量称取聚乙烯吡咯烷酮、乳糖、微晶纤维素、硬脂酸镁置混合机中混合后再与格列吡嗪等量递增法混匀,置于离心制粒机中,喷入适量 50%乙醇溶液制素颗粒,按肠溶包衣液处方配备包衣液对素颗粒进行包衣,对包衣颗粒进行含量测定。检查合格后,包装。

按上述方法制备的格列吡嗪肠溶颗粒,符合《中国药典 2005 年版二部》‘制剂通则’中规定的相关检测项目的要求。