

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/4965

A61K 9/22

A61P 3/10

//(A61K31/4965,31:155)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510045949.4

[43] 公开日 2005 年 10 月 19 日

[11] 公开号 CN 1682737A

[22] 申请日 2005.3.1

[21] 申请号 200510045949.4

[71] 申请人 沈阳药科大学

地址 110015 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号

[72] 发明人 欧阳德方 潘卫三

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司

代理人 李宇彤

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

[54] 发明名称 一种复方二甲双胍/格列吡嗪控释片及制备方法

[57] 摘要

本发明是一种复方二甲双胍/格列吡嗪控释片及制备方法,包括二甲双胍和格列吡嗪两种主要活性物质,用于治疗糖尿病。本发明采用先压制片心,然后在片心外包一层半透膜,再在半透膜上打至少一个小孔以使活性物质从半透膜内释放出来。片心中加入碱性物质提高格列吡嗪在壳内的溶解度,使两种活性物质能以零级速率同步释放。本发明为复方控释制剂,血药浓度波动小、降低了副作用、提高疗效、一天仅服一次、提高了患者的顺应性,具有显著的优点。

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

1、一种复方二甲双胍/格列吡嗪控释片，其特征在于：

(i) 片心中含有：

- a) 二甲双胍或其药学上可接受的盐；
- b) 格列吡嗪；
- c) 粘合剂；
- d) 碱性物质；

(ii) 片心外包有一层半透膜，由下列物质组成：

- a) 醋酸纤维素；
- b) 致孔剂。

2、根据权利要求1所述的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片，其特征在于：片心中的粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、聚氧乙烯、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、淀粉浆、糊精、糖粉、糖浆、胶浆、乙醇或这些物质的混合物。

3、根据权利要求1所述的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片，其特征在于：片心中的碱性物质选自碳酸盐、碳酸氢盐、碱式碳酸盐、醋酸盐或这些物质的混合物。

4、根据权利要求3所述的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片，其特征在于：片心中的碱性物质为碳酸氢钠。

5、根据权利要求1所述的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片，其特征在于：半透膜含有的致孔剂选自聚乙二醇、甘油、丙二醇、邻苯二甲酸二甲酯、甘油三醋酸酯或这些物质的混合物。

6、根据权利要求1所述的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片，其特征在于：半透膜上可打至少一个小孔。

7、根据权利要求6所述的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片，其特征在于：半透膜上的小孔孔径为0.2~2.0毫米。

8、一种如权利要求1所述的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片的制备方法，其特征在于：

首先将二甲双胍、格列吡嗪、粘合剂、碱性物质混合均匀，制软材，过筛制粒，干燥后整粒，最后压制单层片；也可以不制粒，用粉末直接压片；然后在片心上包上一层半透膜；最后在半透膜上打至少一个小孔。

一种复方二甲双胍/格列吡嗪控释片及制备方法

技术领域:

本发明涉及含有二甲双胍和格列吡嗪两种活性组分的制剂,确切地说它是一种复方二甲双胍/格列吡嗪控释片及制备方法。

背景技术:

复方制剂有许多优点:可通过药物作用机制之间的互补作用来提高疗效;因各单一组分用量减少而使药物的毒副作用减少;固定配比的复方制剂,有利于提高患者的依从性,这一点对长期慢性疾病尤为重要。而口服控释剂型是当今药剂学领域研究的热门课题之一,控释剂型的优点很多,其中最重要的是减少毒副作用、改善病人的耐受性和提供持久稳定的血药浓度,从而达到较好的治疗效果。

糖尿病是一种以高血糖为特征的内分泌代谢性疾病。长期持久的高血糖,将导致人体各种组织,特别是眼睛、肾脏、神经、心脏及血管的损伤、功能缺陷和衰竭。这种慢性进行性的全身性疾病及其并发症已成为肿瘤和心脑血管疾病之外,严重威胁人民健康和生命安全的常见疾病。

二甲双胍和格列吡嗪是目前治疗II型糖尿病最常用的药物之一。国外Bristol-Myers Squibb (BMS, 布迈施贵宝)公司的复方降血糖药-复方盐酸二甲双胍格列本脲普通片剂于2000年获FDA批准(商品名为Glucovance®)。美国FDA于2000年通过了Bristol-Myers Squibb (BMS, 布迈施贵宝)公司盐酸二甲双胍缓释片的申请。FDA于2002年批准了Bristol-Myers Squibb (BMS, 布迈施贵宝)公司关于复方盐酸二甲双胍/格列吡嗪普通片剂(商品名为Metaglip)。FDA还通过了辉瑞公司格列吡嗪控释片的申请。国内已有多家药厂生产盐酸二甲双胍和格列吡嗪原料药及各自单方普通片剂和胶囊剂。

发明内容:

我们在实验中发现,格列吡嗪的溶解度随着PH值的升高而增加,所以本发明采用碱性物质来增大格列吡嗪在壳内的溶解度,而且通过药理实验发现,二甲双胍仅在小肠上端有较好的吸收,而在小肠中下端吸收很差,因此对于二甲双胍来说,释放时间过长将会减少其生物利用度,我们在实验中发现本发明将二甲双胍和格列吡嗪同步释放八至十个小时,这样不会降低二甲双胍的生物利用度。本发明的目的是提供一种复方二甲双胍/格列吡嗪控释片及制备方法。本发明片心中含有:

- a) 二甲双胍或其药学上可接受的盐;
- b) 格列吡嗪;
- c) 粘合剂;
- d) 碱性物质;

片心外包有一层半透膜,由下列物质组成:

- a) 醋酸纤维素;
- b) 致孔剂。

片心中的粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、聚氧乙烯、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、淀粉浆、糊精、糖粉、糖浆、胶浆、乙醇和这些物质的混合物。片心中的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。片心中的碱性物质选自碳酸盐、碳酸氢盐、碱式碳酸盐、醋酸盐和这些物质的混合物。片心中的碱性物质为碳酸氢钠。半透膜含有的致孔剂选自聚乙二醇、甘油、丙二醇、邻苯二甲酸二甲酯、甘油三醋酸酯和这些物质的混合物。半透膜上可打至少一个小孔。半透膜上的小孔孔径为 0.2 ~ 2.0 毫米。半透膜上的小孔孔径为 0.7 毫米。

本发明的优点在于血药浓度波动小、降低了副作用、提高疗效、一天仅服一次、服用、携带方便，提高了患者的顺应性，具有显著的优点。因此本发明将对糖尿病患者更安全有效。

附图说明：

附图 1 根据实施例 1 制备的复方二甲双胍格列吡嗪控释片的体外释放曲线

附图 2 实施例 3 中二甲双胍体内血药浓度曲线

附图 3 实施例 3 中格列吡嗪体内血药浓度曲线

具体实施方式：

根据本发明，二甲双胍可以其一种可药用盐形式给药，如盐酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、双羟萘酸盐、氯苯氧基乙酸盐、羟乙酸盐、门冬氨酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、甲酸盐、对氯苯氧基异丁酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、环乙烷羧酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十六酸盐、十八烷酸盐、苯磺酸盐、三甲氧基苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐、金刚烷羧酸盐、palmoate、glycoxylate、谷氨酸盐、吡咯烷酮羧酸盐、萘磺酸盐、1-葡萄糖磷酸、硝酸盐、亚硫酸盐、连二硫酸盐或磷酸盐。

在这些盐中，特别优选盐酸盐、延胡索酸盐和双羟萘酸盐。

二甲双胍和格列吡嗪的重量比例应控制在：二甲双胍/格列吡嗪 = 50: 1 ~ 250: 1，优选 100: 1。

实施例 1 (体外释放曲线见附图 1)：

片心处方：

盐酸二甲双胍	90.0%
格列吡嗪	0.9%
PVP K30	5.4%
碳酸氢钠	3.6%
硬脂酸镁	0.1%
95%乙醇	适量

半透膜处方：

醋酸纤维素	80%
PEG-4000	20%

实施例 2：

片心处方：

盐酸二甲双胍	90.0%
格列吡嗪	0.9%
羧甲基纤维素钠	5.0%
碳酸钾	4.0%
硬脂酸镁	0.1%
95%乙醇	适量
半透膜处方:	
醋酸纤维素	75%
PEG-1500	25%

实施例 3:

将实施例 1 制得的复方二甲双胍/格列吡嗪控释片同相同剂量的二甲双胍和格列吡嗪普通片用 Beagle 犬进行体内药动学研究, 所得相对生物利用度分别为 89.9%和 101.1%, 体内血药浓度曲线如附图 2 和附图 3。

复方控释片的制备方法如下:

首先将二甲双胍、格列吡嗪、粘合剂、碱性物质混合均匀, 制软材, 过筛制粒, 干燥后整粒, 最后压制单层片; 也可以不制粒, 用粉末直接压片; 然后在片心上包上一层半透膜; 最后在半透膜上打至少一个小孔。

片心中的粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、聚氧乙烯、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、淀粉浆、糊精、糖粉、糖浆、胶浆、乙醇和这些物质的混合物, 优选聚乙烯吡咯烷酮。

片心中的碱性物质选自碳酸盐、碳酸氢盐、碱式碳酸盐、醋酸盐和这些物质的混合物, 优选碳酸氢钠。

半透膜含有的致孔剂选自聚乙二醇、甘油、丙二醇、邻苯二甲酸二甲酯、甘油三醋酸酯和这些物质的混合物, 优选聚乙二醇。

半透膜上可打至少一个小孔, 孔径为 0.2~2.0 毫米, 优选 0.7 毫米。

体外溶出度方法: 取复方二甲双胍/格列吡嗪控释片, 采用溶出度测定法(中国药典 2000 版二部附录 XC) 中的第二法, 以磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 500ml 为溶出介质, 转速为每分钟 50 转, 依法操作, 在 1、2、3、4、6、8、10 小时分别取溶液 5ml, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤, 并及时在操作容器中补介质 5ml。

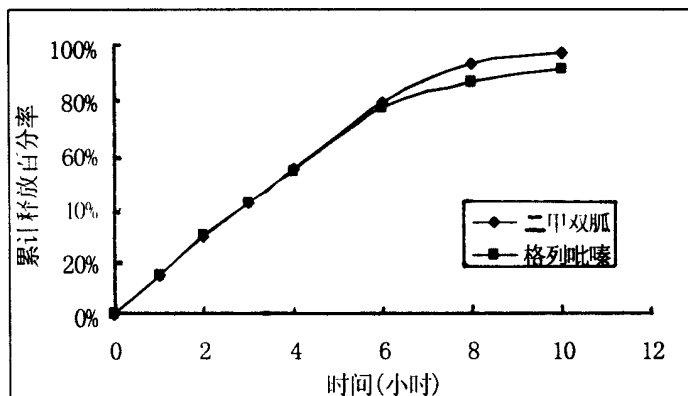


图 1

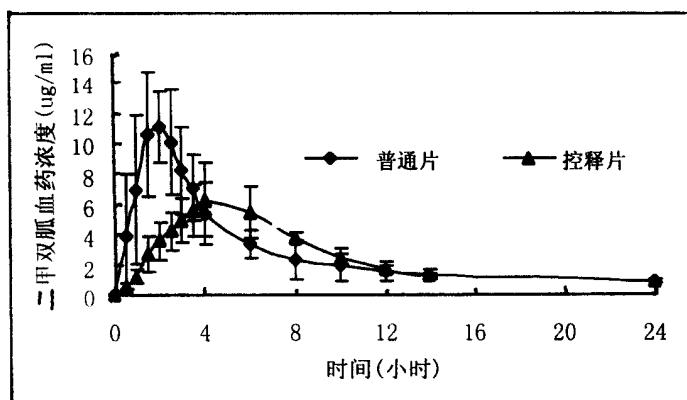


图 2

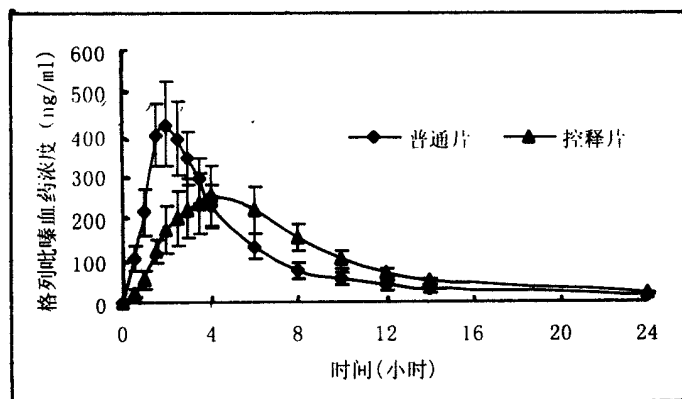


图 3