



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101856338 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 13

(21) 申请号 200910020454. 4

(22) 申请日 2009. 04. 10

(71) 申请人 王洪光

地址 266042 山东省青岛市四方区郑州路
53 号, 青岛科技大学药学系

(72) 发明人 王洪光 吕海婴

(51) Int. Cl.

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 31/194 (2006. 01)

A61P 13/04 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 2 页

(54) 发明名称

枸橼酸钾缓释丸剂

(57) 摘要

本发明是制成枸橼酸钾缓释丸剂, 该丸剂的直径在 5-7mm, 可以方便服用; 在服用相同剂量时, 可以分散因枸橼酸钾缓释片剂量太大, 产生局部枸橼酸钾浓度过高对胃肠道有刺激和不适的副作用, 并维持尿枸橼酸盐全天在持续的高水平浓度。其安全性、有效性和胃肠道耐受性优于片剂型, 并参考美国药典 24 版枸橼酸钾缓释片的质量标准, 确保了枸橼酸钾缓释丸的内在质量。制成溶蚀性骨架缓释丸剂, 用熔融技术, 即将药物与辅料直接加入熔融的蜡质中, 温度控制在略高于蜡质熔点, 后冷凝、固化、制成颗粒, 将颗粒用滚圆法或压制法制成直径在 5-7mm 的丸剂。

1. 以枸橼酸钾为原料制成缓释丸剂。该丸剂的直径在 5-7mm。并包衣。
2. 用加热熔融方法,即将药物与辅料直接加入熔融的蜡质中,温度控制在略高于蜡质熔点,后冷凝、固化、制成颗粒。
3. 用滚圆法或压制法制成的丸剂。

枸橼酸钾缓释丸剂

[0001] 所属领域

[0002] 药物制剂

背景技术

[0003] 缓、控制剂是保持药物定时定量释放的高技术制剂,可减少服用次数并能获得良好的治疗效果。其重要特点是可使人体维持平稳而药效的血药浓度达较长的时间,不象普通制剂那样较快地下降,可避免普通制剂频繁给药造成的血药浓度出现“峰谷”波动现象,使药物的安全性、有效性和顺应性有所提高。医疗实践表明,象治疗高血压、糖尿病、心脑血管疾病、慢性疼痛等病症的药物制成缓、控制剂后优势尤为明显,其研制和应用逐年上升。

[0004] 目前,国内外研制的缓释丸剂尚无报道。现有的丸剂剂型大多为中药制剂。1985年7月,美国FDA批准枸橼酸钾作为单味药治疗肾小管草酸钙结石、尿酸结石及轻中度高尿酸草酸钙结石。

[0005] 有文献报道了枸橼酸钾缓释片(国外商品名:Urocit-K)。枸橼酸盐被认为是尿结石形成的抑制剂之一。如果尿枸橼酸盐和尿PH能够通过使用枸橼酸钾得到升高,尿结石的复发可望被阻止。

[0006] 但是枸橼酸钾缓释片剂量太大,每片含枸橼酸钾达1080mg,加之辅料和其他必要的添加剂,总片重可达2克,造成吞服困难。另外,因为是骨架型缓释片,在胃中不能崩解,可产生局部枸橼酸钾浓度过高,对胃肠道有刺激和不适的副作用。有文献研究了枸橼酸钾缓释片(国外商品名:Urocit-K)对胃肠道粘膜的作用。研究显示,口服枸橼酸钾缓释片对胃肠道的刺激性比空白对照组高。

[0007] 本发明是制成枸橼酸钾缓释丸剂,该丸剂的直径在5-7mm,可以方便服用;在服用与片剂相同的剂量时,可以达到分散枸橼酸钾缓释片剂量太大;降低枸橼酸钾局部浓度过高对胃肠道的刺激和不适的副作用;耐受性比片剂更完善。枸橼酸钾缓释丸剂和普通制剂相比有其:可消除尿枸橼酸盐浓度的波动,并维持尿枸橼酸盐全天在一个更加持续的高水平浓度的优越性。其安全性、有效性和胃肠道耐受性良好,并符合美国药典24版枸橼酸钾缓释片的质量标准,确保了枸橼酸钾缓释丸的内在质量。

[0008] 1. ROLE OF MEDICAL PREVENTION

[0009] Pak CYC. J Urol,1989;141(3)Part2:798~801

[0010] 2. 枸橼酸钾预防草酸钙结石形成的研究谷现恩、李学义、孙昌惕

[0011] 中华实验外科杂志 1994. 03. 08;11(2):101-102

[0012] 3. 枸橼酸钾防治含钙肾结石 谷现恩、张德元、孙昌惕、秦怡忠中华泌尿外科杂志,1992,13:22

[0013] 4. 美国药典 23 版 枸橼酸钾缓释片

[0014] 5. Clinical study of Urocit-K:a slow releasing Potassium Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-Chih-Taipei 1992 Mar;49(3):194-8

[0015] 6. Augmentation of renal citrate excretion by oral Potassium

Citrateadministration:time course,dose frequency schedule,and
dose-reponserelationship

[0016] J-clin-Pharmacol.1984 ;24(1) ;19-26

[0017] 7. Kaliuresis in normal subjects following oral Potassium Citrate intake without increase plasma potassium concentration

[0018] Nephron. 1995 ;69 (3) :253-8

[0019] 8. Effect of potassium-magnesium citrate on upper gastrointestinal mucosa
Aliment-pharmacol-Ther. 1998 Jan;12(1):105-10

发明内容

[0020] 该缓释丸剂应用不溶解但可溶蚀的惰性蜡类物质为骨架材料制成,该骨架材料具有室温下呈固体,加热的状态下可熔融或软化的性质。如蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸、氢化蓖麻油、单硬脂酸甘油酯。其他辅料为磷酸氢钙、PEG6000 和硬脂酸镁。惰性蜡类物质加热熔融制成含药颗粒后,制丸。惰性蜡类物质加入量为枸橼酸钾质量的 20-40%,磷酸氢钙的加入量为枸橼酸钾质量的 10-20%,PEG6000 和硬脂酸镁的加入量为枸橼酸钾质量的 1-5%。该缓释丸剂再用丙烯酸树脂材料包衣。

[0021] 骨架丸的制备工艺:将药物与辅料直接加入熔融的惰性蜡类物质中,熔融温度控制在略高于惰性蜡类物质的熔点,制粒,熔融的颗粒只需冷却后即可完成制粒过程,不必使用粘合剂溶液,省去干燥工序,所以比湿法制微丸更方便而且经济。同时具有缓释效果。

[0022] 将颗粒用滚圆法或压制法制成直径在 5-7mm 的丸剂。

具体实施方式

[0023] 处方： 每丸 1000 丸

[0024]	枸橼酸钾	180.0mg	180.0g
--------	------	---------	--------

[0025]	氢化蓖麻油	30.0mg	300.0g
--------	-------	--------	--------

[0026]	磷酸氢钙	18.0mg	18.0g
--------	------	--------	-------

[0027]	PEG6000	6.0mg	6.0g
--------	---------	-------	------

[0028]	硬脂酸镁	6.0mg	6.0g
--------	------	-------	------

[0029] 制备:将氢化蓖麻油加热到 70-80℃熔融,加入枸橼酸钾,迅速搅拌均匀,保持 70-80℃,将熔融的混合物过 16 目筛,降温到 40-50℃,固结成颗粒,在颗粒中加入 PEG6000、磷酸氢钙及硬脂酸镁后制丸。