(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101791299 A
(43)申请公布日 2010.08.04

(21)申请号 201010017942.2

(22)申请日 2010.01.18

(71)申请人 南京泽恒医药技术开发有限公司
地址 210038 江苏省南京市栖霞区迈越路6号C5-2栋

(72)发明人 张自强

(51)Int.Cl.
A61K 9/22(2006.01)
A61K 31/194(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/34(2006.01)
A61K 47/14(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61P 13/04(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54)发明名称

一种枸橼酸钾缓释片的制备方法

(57)摘要

本发明属于医药技术领域，涉及枸橼酸钾缓释片的配方及工艺，采用硬脂酸或硬脂酸衍生物、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂、单硬脂酸甘油酯为不溶性骨架材料，加之以药学中可接受的致孔剂、填充剂、润滑剂、着色剂按照一定的比例按照合适的工艺制备出美观、在各种释放介质中释药稳定、并在40℃加速试验中6个月释放稳定的枸橼酸钾缓释片。

CN 101791299 A

1. 枸橼酸钾缓释片，其特征是以硬脂酸或硬脂酸衍生物、聚丙烯酸树脂、乙基纤维素和单硬脂酸甘油酯为缓释骨架材料。

2. 按权力要求 1 所述的缓释骨架材料为其上述硬脂酸或硬脂酸类化合物、聚丙烯酸树脂、乙基纤维素和单硬脂酸甘油酯一种或多种的混合物。

3. 按权利要求 2 所述的缓释骨架材料，其特征是缓释骨架材料的重量比为 5 ～ 60%，优选的重量比为 5 ～ 35%。

4. 按权利要求 2 所述的硬脂酸衍生物为可以是硬脂酸的金属盐类，如 :硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌等硬脂酸的金属盐类。

5. 按权力要求 1 所述枸橼酸钾缓释片，采用了填充剂、致孔剂、润滑剂、色素等压片辅助剂 ;也可采用填充剂、致孔剂、润滑剂和色素的任意一种或两者或三者或四者按照一定比例的混合按照一定的工艺制备而成。

6. 按权力要求 5 所述的枸橼酸钾缓释片，其特征是缓释骨架的重量比为 5 ～ 60%，压片辅助剂总的重量比为是 4 ～ 30%（重量比）。

7. 按权力要求 5 所述的枸橼酸钾缓释片，优选的致孔剂为 PEG4000 或者 PEG6000，也可以是聚乙烯吡咯烷酮、甘露醇、葡萄糖和乳糖。

8. 按权利要求 7 所述的致孔剂，其重量比为 0 ～ 20%，优选的重量比为 2 ～ 15%。

一种枸橼酸钾缓释片的制备方法

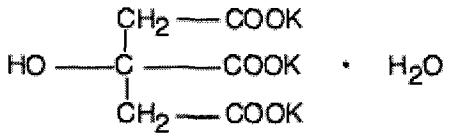
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域，涉及一种枸橼酸钾缓释片的配方及制备技术。

背景技术

[0002] 枸橼酸钾在水中的溶解度为 154g/100mL，极易溶于水，几乎不溶于乙醇，在有机溶剂中不溶。枸橼酸钾除了增加尿液的 pH 和柠檬酸盐之外，也会增加尿中钾的含量。

[0003]



[0004] 枸橼酸钾是一种钾的柠檬酸盐，临床上治疗有碳酸钙结石、任何原因引起的草酸钙结石、伴有或不伴有碳酸钙结石的尿酸结石等症状的肾小管性酸中毒症状。目前国内针对该疾病的枸橼酸钾制剂只有颗粒剂，病人服用后枸橼酸钾快速在胃部释放，对胃肠道有较大的刺激，而人体短时间摄取钾盐过多，也会产生较大的副作用。普通枸橼酸钾制剂和含枸橼酸钾制剂每天给药三次，作为补充体内钾盐水平和肾结石的治疗，由于钾离子在药片溶解的区域内局部浓度高，这样会使肠道受到极大刺激，此外普通制剂在胃部释放大量的钾离子会造成上消化道出血。

[0005] 本发明提供了一种枸橼酸钾缓释片的配方及制备方法，按照本发明提供方法制备的枸橼酸钾缓释片，能够使枸橼酸钾在体内外持续 3 小时释放，降低了因药物快速释放带来的胃肠道刺激和不良反应，同时又能够保证药物的疗效。

[0006] 作为枸橼酸钾缓释片在美国上市的药物，是采用了巴西棕榈腊为缓释材料，制备成枸橼酸钾缓释片，已经在美国上市多年 [1]。

[0007] 另外也有文献报道采用了缓释水凝胶释药系统，以羟丙甲纤维素为缓释材料，以体外释放度为指标研究了枸橼酸钾钾缓释片的最佳处方和制备工艺。制备了性能优良的枸橼酸骨架缓释片 [2]。

发明内容

[0008] 本发明人进行了大量的试验，采用国内物美价廉的辅料开发了制备枸橼酸钾缓释片的配方和工艺，有效地解决了大剂量水易溶性药物制备缓释片问题，结果发现采用硬脂酸或硬脂酸衍生物、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂、单硬脂酸甘油酯为不溶性骨架材料，加之以药学中可接受的致孔剂、填充剂、润滑剂、着色剂按照一定的比例，可制备出外观美观、在各种释放介质中释药稳定并在 40℃加速试验中 6 个月释放指标保持稳定的枸橼酸钾缓释片。

[0009] 本发明的目的是提供一种枸橼酸钾缓释片的配方，按照配方比例制备的缓释片在不同 pH 的释放介质中释药稳定，保证了枸橼酸钾缓释片在胃肠道环境中缓慢释放，从而降低胃肠道的刺激和药物快速释放引起的副作用。

[0010] 枸橼酸钾极易溶于水，将其制备缓释片配方的选择和优化是一个难题，如果选用的缓释材料不当，会造成药物在短时间内大量释放或者在长时间不释放而导致药物最终不释放，因此无法获得理想的治疗效果。

[0011] 本发明在大量的试验基础上，发现硬脂酸或硬脂酸衍生物、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂、单硬脂酸甘油酯以一定比例组合，采用合理制备工艺对大剂量水溶性强的药物特别是枸橼酸钾具有很好的缓释作用，具体的说采用硬脂酸、聚丙烯酸树脂、乙基纤维素和单硬脂酸甘油酯为缓释骨架，采用一定的比例和配比，可有效控制枸橼酸钾的释放，使药物在 3h 释放达到 85％以上，并且释药平稳，不受溶出介质 pH 的影响，这也保证了该发明的缓释片能在胃肠道平稳释放。

[0012] 一般药学工作者都了解，这些不溶性骨架缓释材料的分子量、聚合度、粘度和粒子粒度对配方中的药物释放有很大影响，这就需要对缓释材料的理化性质进行选择，或者在制备的过程中对这些缓释骨架材料进行处理，以期得到稳定均一的理化性质，这样制备的缓释片质量的批次间差异会较小。

[0013] 在本发明中采用缓释骨架材料硬脂酸、硬脂酸衍生物、乙基纤维素、聚丙烯酸树脂和单硬脂酸甘油酯，在常规的湿法制粒过程中，这些缓释材料需粉碎过 60 ～ 100 筛网，优选的是采用过 80 目筛网的硬脂酸，而在熔融制粒过程中，这些缓释骨架材料则不需要进行粉碎，直接融化分散即可。

[0014] 这些缓释骨架材料在整个药片中的含量有一定的合适比例才能达到缓释效果，在本发明的枸橼酸钾缓释片中，缓释骨架材料的重量比为 5 ～ 60％，优选的重量比为 10 ～ 35％。

[0015] 硬脂酸衍生物也可以是硬脂酸的金属盐类，如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌等硬脂酸的金属盐类，不再赘述。

[0016] 本发明制备的枸橼酸钾缓释片，除采用骨架材料外，还采用药学中熟知的填充剂、致孔剂、润滑剂、色素等压片辅助剂制备；这些压片辅助剂的选择可以是单独一种，也可是填充剂、致孔剂、润滑剂和色素的任意两者或三者或四者按照一定比例的混合。比如说作为制备枸橼酸钾缓释片可以是药物、缓释骨架、润滑剂组成，也可以是药物、缓释骨架、润滑剂和色素的组合。

[0017] 本发明的组方成为特征为将枸橼酸钾作为活性成分，选用硬脂酸及其衍生物、乙基纤维素，聚丙烯酸树脂和单硬脂酸甘油酯作为骨架材料，根据种类和粘度的不同，骨架材料的含量可接受的重量比为 5％～ 60％，优选的重量比为 5 ～ 35％

[0018] 采用聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、乳糖、山梨醇、甘露醇为致孔剂，根据不同的种类和分子量，其用量在 0.01 ～ 20％（重量比），优选的致孔剂为聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000，其用量 2％ -15％之间。

[0019] 聚乙二醇为由环氧乙烷聚合而成，具有良好的水溶性。在药学中用为溶剂、润滑剂、致孔剂、保湿剂、固体分散体的载体，本发明经过大量试验结果表明，采用聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000 具有较好的致孔性能，又能保证药物颗粒的可压性，优选的比例为 0.01 ～ 20％，更优选的比例为 2 ～ 15％。

[0020] 在片剂的制备过程中，也可加入填充剂以期改善片子的理化性质，可以选用的是：微晶纤维素的不同型号及规格，淀粉、乳糖、磷酸氢钙等以及商业化的预混型填充剂，如：微

晶纤维素－乳糖、微晶纤维素－二氧化硅等，采用填充剂的含量范围是 0 ～ 30％（重量比）。

[0021] 本发明中使用了常用的聚维酮 K30 和羟丙基纤维素为粘合剂，采用湿法制粒工艺时，使用其配制的水溶液或不同比例乙醇水水溶液；采用干法制粒工艺时，将其直接加入到药物辅料的混合粉末中来实现制颗粒的目的，但粘合剂的种类不局限于此，低粘度的羟丙甲纤维、淀粉浆、一些糖类的水溶液或醇溶液也可用在本发明中来实现制粒的目的。

[0022] 为了使制备的颗粒具有更好的流动性，常在制备的颗粒中加入少量的润滑剂来改善颗粒的流动性，也有利于提高枸橼酸钾缓释片均匀度，可采用的包括药学上可接受的胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁或硬脂酸，这些润滑剂的用量为 0.01 ～ 5％。

[0023] 这些压片辅助剂包含填充剂、粘合剂、润滑剂及色素等总的重量比为是 4 ～ 30％（重量比）。

[0024] 本发明的制备方法为药学中熟知的制备方法，在药学教科书上也有叙述，一般来说压片的前的颗粒有几种方法均可实现，这些方法也广泛的应用于现代制药行业中。

[0025] 一种是将药物和各种辅料粉碎后，按照一定的配比进行混合，均匀后采用以粘合剂湿法制粒，干燥、整粒后压片，一种是将药物和辅料混合，加热熔融，然后在通过特有的设备进行制粒，整粒后压片；也可将药物和辅料混合，通过设备进行干法制粒，后整粒再进行压片，也可将物料粉碎后混合，采用一步制粒的方式将粘合剂喷到混合好的物料上，干燥后，即可压片。这些方法都为药剂工作者所熟知。

[0026] 本发明制备枸橼酸钾缓释片的方法可以采用常规和简单的设备进行，并且具有更高的产率，采用了不溶性骨架材料硬脂酸和硬脂酸衍生物、聚丙烯酸树脂、乙基纤维素和单硬脂酸甘油酯制备的缓释片，在不同的 pH 的释放介质中释放稳定。虽然大剂量易溶性药物制备成缓释片的难度较大，然后本发明提供的枸橼酸钾缓释片，具有优良的缓释特性和一定的稳定性，按照国外的缓释片给药方案和病症的需要，每日两次或三次服药。在一定程度上降低了给药次数。

附图说明：

[0027] 图 1，典型实施例枸橼酸钾缓释片的在水中的释放度。

[0028] 图 2，实施例 2 不同批次枸橼酸钾缓释片的释放（溶出介质：0.1mol/L 盐酸）。

[0029] 图 3，实施例 2 不同批次枸橼酸钾缓释片的释放（溶出介质：pH7.8 磷酸缓冲盐）。

[0030] 图 4，实施例 2 不同批次枸橼酸钾缓释片的释放（溶出介质：水）。

[0031] 实施例 1：

[0032] 枸橼酸钾 57.1g

[0033] 乙基纤维素 25.0g

[0034] 聚乙二醇 6000 5.0g

[0035] 聚维酮 K_{30} 适量（上述总重的 0.01％ -3％）

[0036] 色素 适量（上述总重量的 0.001％ -1％）

[0037] 制备过程为：按处方称过 80 目筛的枸橼酸钾、乙基纤维素和聚乙二醇 6000，混合均匀后，加入配制好的 5％聚维酮 K_{30} 水溶液适量，制备软材，16 目筛制粒，50 ～ 60℃干燥 2h，18 目筛整粒，混匀，用 12mm 浅凹冲压片，硬度控制在 60 ～ 80N 左右，制得 100 片。

[0038] 实施例 2

[0039] 枸橼酸钾 571g

[0040] 硬脂酸 200g

[0041] 聚乙二醇 4000 40g

[0042] 硬脂酸镁 10g

[0043] 聚维酮 K_{30} 适量（上述总重的 0.01% -3%）

[0044] 色素 适量（上述总重量的 0.001% -1%）

[0045] 制备过程为：按处方称过 80 目筛的枸橼酸钾、硬脂酸和聚乙二醇 4000，混合均匀后，加入配制好的 5% 聚维酮 K_{30} 水溶液适量，制备软材，16 目筛制粒，50 ～ 60℃干燥 2h，18 目筛整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混匀，用 12mm 浅凹冲压片，硬度控制在 60 ～ 80N 左右，制得 100 片。

[0046] 实施例 3

[0047] 枸橼酸钾 571g

[0048] 单硬脂酸甘油酯 60g

[0049] 硬脂酸 150g

[0050] 乳糖 100g

[0051] 硬脂酸镁 10g

[0052] 聚维酮 K_{30} 适量（上述总重的 0.01% -3%）

[0053] 色素 适量（上述总重量的 0.001% -1%）

[0054] 制备过程为：按处方称取枸橼酸钾、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯和乳糖，置入流化一步制粒机中，升高温度到 50-60 度，喷入的 5% 聚维酮 K_{30} 水溶液适量，制备颗粒，50 ～ 60℃干燥，如此反复，将制备的颗粒以 16 目筛整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混匀，用 12mm 浅平凹冲压片，硬度控制在 60 ～ 80N 左右，制 800 片。

[0055] 当然此制备的方法也可通过实施例 2 的方法来实现。

[0056] 实施例 4

[0057] 枸橼酸钾 571g

[0058] 单硬脂酸甘油酯 200g

[0059] 聚丙烯酸树脂 100g

[0060] 硬脂酸 13.0g

[0061] 甘露醇 50g

[0062] 硬脂酸镁 5g

[0063] 聚维酮 K_{30} 适量（上述总重的 0.01% -3%）

[0064] 制备过程为：按处方称枸橼酸钾、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯和聚丙烯酸树脂、甘露醇，混合均匀后，加入到一步制粒机中，粉碎、混合 10min 后，加入配制好的 5% 聚维酮 K_{30} 水溶液适量，制备软材，16 目筛制粒，50 ～ 60℃干燥 2h，18 目筛整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混匀，用 12mm 浅凹冲压片，硬度控制在 60 ～ 80N 左右，制得 900 片。

[0065] 实施例 5

[0066] 枸橼酸钾 57.1g

[0067] 硬脂酸钙 13.0g

[0068] PEG6000 2.3g

[0069] 硬脂酸镁 1.0g

[0070] 羟丙纤维素 适量（上述总重的 0.01% -3%）

[0071] 制备过程为：按处方称过 80 目筛的枸橼酸钾、硬脂酸钙和聚乙二醇，羟丙纤维素，混合均匀，以干法制粒机进行制粒，18 目筛制粒，50 ～ 60℃干燥 2h，加入处方量的硬脂酸镁，混匀，用 12mm 浅凹冲压片，硬度控制在 60 ～ 80N 左右。制得 100 片。

[0072] 实施例 6

[0073] 枸橼酸钾 571g

[0074] 硬脂酸钙 200g

[0075] 硬脂酸 100g

[0076] 聚乙二醇 4000 250g

[0077] 二氧化硅 10g

[0078] 聚维酮 K_{30} 适量（上述总重的 0.01% -3%）

[0079] 制备过程为：按处方称过 80 目筛的枸橼酸钾、硬脂酸钙、硬脂酸和聚乙二醇 4000，混合均匀后，加入配制好的 5% 聚维酮 K_{30} 水溶液适量，制备软材，16 目筛制粒，50 ～ 60℃干燥 2h，18 目筛整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混匀，用 Φ12mm 浅凹冲压片，硬度控制在 60 ～ 80N 左右。制得 850 片。

[0080] 测试实施例：

[0081] 将本发明制备的枸橼酸钾缓释片，在 40℃，相对湿度为 (RH)75% 的环境中放置 6 个月考察其加速稳定性，结果发现，枸橼酸钾缓释片在放置加速条件放置 6 个月后，片剂在水中释放随时间的变化很小，表明其释放稳定性很好。

[0082] 表 1 枸橼酸钾缓释片的稳定性释放结果

[0083]

	释放度	0.5h	1.0h	3.0h
0 天	平均（%）	34.0	51.9	87.2
	偏差（%）	3.12	4.24	4.89
6 个月加速条件放置	平均（%）	32.4	54.1	89.1
	偏差（%）	4.53	5.24	3.78

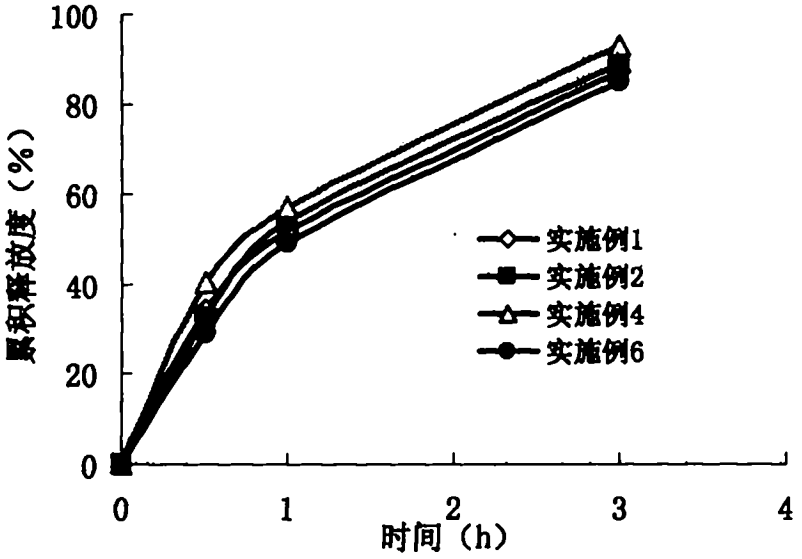

100
80
60
40
20
0
累积释放度（%）
0
1
2
3
4
时间（h）
实施例1
实施例2
实施例4
实施例6

图 1

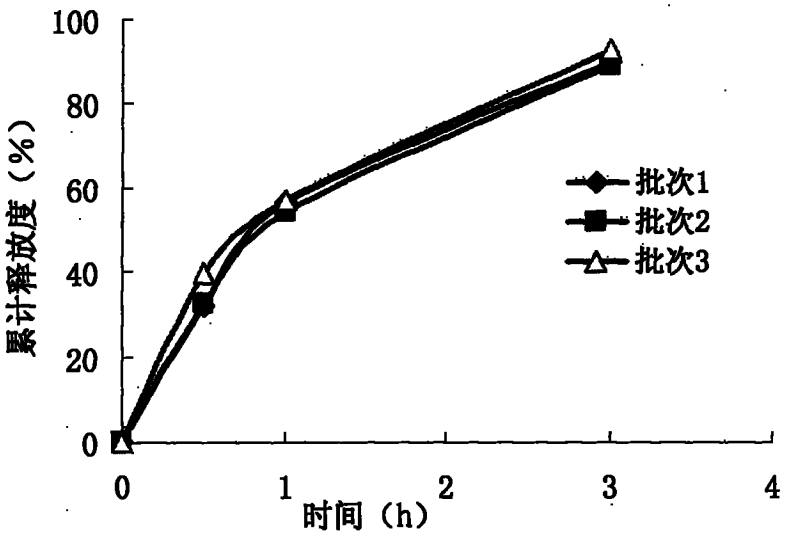

100
80
60
40
20
0
累计释放度（%）
0
1
2
3
4
时间（h）
批次1
批次2
批次3

图 2

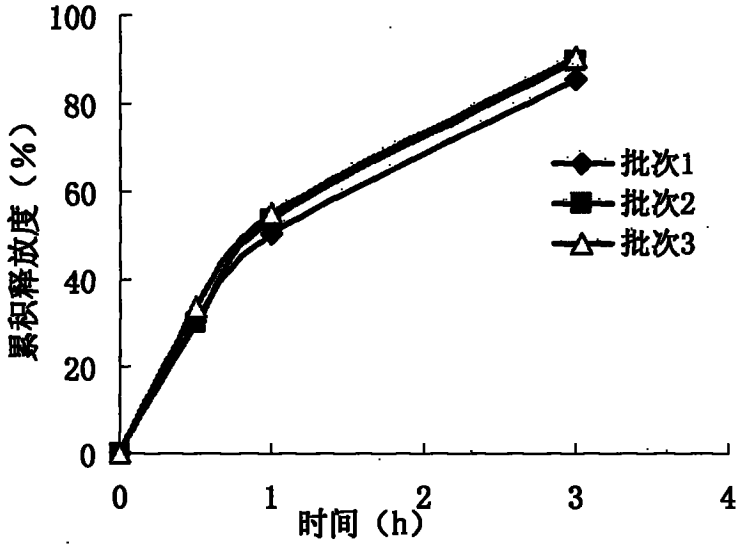

100
80
60
40
20
0
累积释放度（%）
0
1
2
3
4
时间（h）
批次1
批次2
批次3

图 3

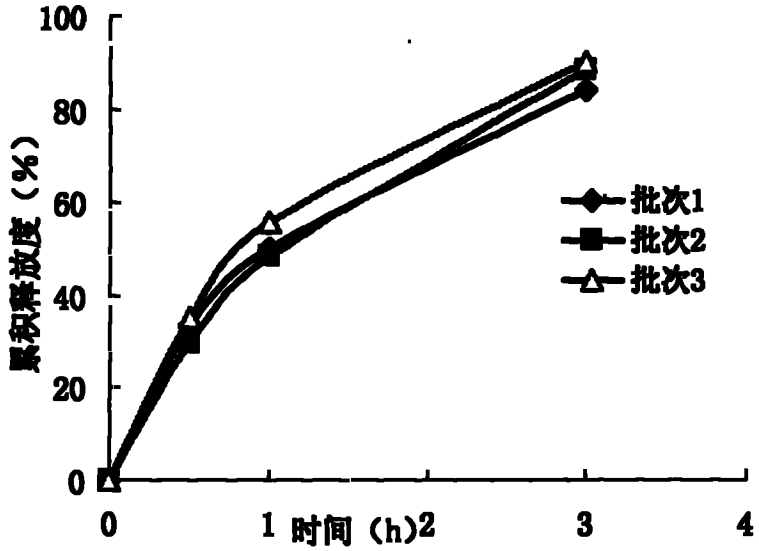

100
80
60
40
20
0
累积释放度（%）
0
1
时间（h）
2
3
4
批次1
批次2
批次3

图 4