



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104873473 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 02

(21) 申请号 201510335341. 9

(22) 申请日 2015. 06. 16

(71) 申请人 孙巧玲

地址 211200 江苏省南京市溧水区永阳镇经
济开发区 1 号金田制药

(72) 发明人 孙巧玲

(74) 专利代理机构 北京精金石专利代理事务所
(普通合伙) 11470

代理人 强红刚

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 33/14(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61P 33/12(2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种氯化钾缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种氯化钾缓释片及其制备方法,该制剂其由胃溶缓释微丸、肠溶缓释微丸及其它药学上可接受的辅料直接压片而成,所述的胃溶缓释微丸由氯化钾、介孔碳、丙烯酸树脂IV及表面活性剂组成,所述的肠溶缓释微丸由氯化钾、介孔碳、丙烯酸树脂 I - III 及表面活性剂组成。本发明的缓释片具有药物释放平稳、释药稳定性好、不存在突释现象等优点。

1. 一种氯化钾缓释片,其特征在于,由胃溶缓释微丸、肠溶缓释微丸及其它药学上可接受的辅料直接压片而成,所述的胃溶缓释微丸由质量比为 1:(0.3-0.5):(0.3-0.5):(0.01-0.03) 的氯化钾、介孔碳、丙烯酸树脂IV及表面活性剂组成,所述的肠溶缓释微丸由质量比为 1:(0.3-0.5):(0.3-0.5):(0.01-0.03) 的氯化钾、介孔碳、丙烯酸树脂 I-III及表面活性剂组成。

2. 根据权利要求 1 的氯化钾缓释片,其特征在于,所述的胃溶缓释微丸与肠溶缓释微丸的重量比为 1:(2-4),优选重量比为 1:3。

3. 根据权利要求 1 的氯化钾缓释片,其特征在于,所述的丙烯酸树脂 I-III选自丙烯酸树脂 I、丙烯酸树脂 II 和丙烯酸树脂 III 的一种或两种以上。

4. 根据权利要求 1 或 2 或 3 的氯化钾缓释片,其特征在于,所述的药学上可接受的辅料包括填充剂、崩解剂和润滑剂。

5. 根据权利要求 4 的氯化钾缓释片,其特征在于,所述的填充剂选自乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉和淀粉中的一种或几种;所述的崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素和羧甲基淀粉钠中的一种或几种;所述的润滑剂选自硬脂酸镁、二氧化硅、硬脂酸富马酸钠和滑石粉中的一种或几种。

6. 根据权利要求 1 或 2 或 3 的氯化钾缓释片,其特征在于,所述的介孔碳是比表面积为 $1018 \sim 1058 \text{ m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.51 \sim 0.86 \text{ cm}^3/\text{g}$ 的介孔碳。

7. 一种氯化钾缓释片的制备方法,其特征在于,该方法包括如下步骤:

(1) 胃溶缓释微丸的制备:

①将氯化钾溶于 0.05-0.2mol/L 盐酸溶液中,加入介孔碳搅拌均匀,然后依次加入丙烯酸树脂IV、表面活性剂搅拌至完全溶解;

②将①制备的混合液加入液体石蜡中,按 1000 ~ 1500rpm 的转速快速搅拌至乳化均匀;

③将②制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100°C ,持续搅拌除去盐酸,过滤,洗净液体石蜡,干燥,得胃溶缓释微丸;

(2) 肠溶缓释微丸的制备:

①将氯化钾溶于饱和氨水中,加入介孔碳搅拌均匀,然后依次加入丙烯酸树脂 I-III、表面活性剂搅拌至完全溶解;

②将①制备的混合溶液加入液体石蜡中,按 1000 ~ 1500rpm 的转速快速搅拌至乳化均匀;

③将②制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100°C ,持续搅拌除去氨水,过滤,洗净液体石蜡,干燥,得肠溶缓释微丸;

(3) 将得到胃溶缓释微丸、肠溶缓释微丸与其它药学上可接受的辅料混合均匀,压片,即得。

8. 根据权利要求 7 所述氯化钾缓释片的制备方法,其特征在于,所述的表面活性剂为司盘 80。

一种氯化钾缓释片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体而言,涉及一种含有氯化钾的缓释片及其制备方法。

背景技术

[0002] 氯化钾是临床常用的电解质平衡调节药,临床疗效确切,广泛用于临床各科室。用于治疗 and 预防各种原因(进食不足、呕吐、严重腹泻、应用排钾利尿药或长期应用糖皮质激素和肾上腺皮质刺激素、失钾性肾病、Bartter 综合症等)引起的低钾血症,亦可用于心、肾性水肿以及洋地黄等强心甙中毒引起的频发性、多源性早搏或快速心率失常。

[0003] 众所周知,氯化钾对胃肠道有刺激性,常常引起恶心、呕吐、腹部的不适和腹泻。大剂量时可能引起虚弱、软弱无力、精神混乱、低血压、眩晕、心脏传导阻滞,甚至引起死亡。当服用氯化钾时经常出现中毒的信号,因此对于普通制剂必须十分细心的给药,为了达到治疗目的,每天 1-2g 的氯化钾剂量常常需分 2-6 次服用,患者的顺应性很差。因此,氯化钾可考虑做成缓控释制剂。在国内已有氯化钾的缓释片上市,但由于氯化钾水溶性太好,现有缓释制剂常常难以较好地控制药物的释放,常有突释现象的发生,具有较大的潜在风险,如因突释导致胃肠道系统中局部高浓度的阳离子钾,引起胃肠道溃疡、出血和穿孔等症状。另外,现有的缓释片属于单个单元系统,当胃肠道梗阻、食道狭窄、憩室、肠张力缺乏时对胃肠道的刺激进一步增加,可加重病情。

[0004] CN103006696B 公开了一种氯化钾缓释片的制作方法,以羟丙甲纤维素 E15 为缓释材料制备缓释片芯,以丙烯酸树脂 RS100、丙烯酸树脂 RL100 为缓释材料包被缓释衣,并包被糖衣。

[0005] CN102961363B 公开了一种氯化钾缓释胶囊,所述氯化钾缓释胶囊的内容物为缓释微丸,缓释微丸由重量百分比的原辅料氯化钾 70 ~ 97%,成型材料 0 ~ 10%,缓释材料 2 ~ 20%,增塑剂 0.5 ~ 5%和抗粘剂 0 ~ 10%组成。将氯化钾和成型材料混合均匀,采用干法制粒机制备成载药微丸;然后将缓释材料、增塑剂和抗粘剂混合制备成缓释层包衣液;将载药微丸置于流化床中,并将制备成的缓释层包衣液喷射至流化床中,将载药微丸按照常规方法进行包衣,制备得到缓释微丸,缓释微丸装入胶囊,制备成本发明产品氯化钾缓释胶囊。

[0006] CN102144985A 涉及氯化钾控释片的配方及工艺,采用乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素等为释放阻滞剂,加之以药学中可接受的惰性赋形剂、润滑剂、着色剂按照一定的比例,用合适的工艺制备片芯,再以醋酸纤维素并配以合适的包衣添加剂制备出包裹片芯的半透膜,并在膜上产生释药通路,形成单室渗透泵型控释系统,提供氯化钾的零级释放。

[0007] 现有技术中达到缓释的主要方法是通过骨架扩散、包衣膜扩散或二者的联合应用控制药物的扩散速率,从而达到缓效效果。临床上应用广泛的氯化钾缓释制剂包括骨架片、膜控释片、缓释微丸等,其缓释释放机制主要还是传统的骨架型释药或膜控型释药。骨架型

缓释片存在释药不均一、易发生突释或释药不完全的问题。

发明内容

[0008] 鉴于现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种药物释放平稳、稳定性好、生物利用度高、制备方法简单的氯化钾缓释片。

[0009] 为了实现本发明的目的,发明人通过大量试验研究并不断改进,最终获得了如下技术方案:

[0010] 一种氯化钾缓释片,其由胃溶缓释微丸、肠溶缓释微丸及其它药学上可接受的辅料直接压片而成,所述的胃溶缓释微丸由质量比为 1:(0.3-0.5):(0.3-0.5):(0.01-0.03) 的氯化钾、介孔碳、丙烯酸树脂 IV 及表面活性剂组成,所述的肠溶缓释微丸由质量比为 1:(0.3-0.5):(0.3-0.5):(0.01-0.03) 的氯化钾、介孔碳、丙烯酸树脂 I-III 及表面活性剂组成。

[0011] 优选地,如上所述的氯化钾缓释片,其中的胃溶缓释微丸与肠溶缓释微丸的重量比为 1:(2-4),优选重量比为 1:3。

[0012] 优选地,如上所述的氯化钾缓释片,其中的丙烯酸树脂 I-III 选自丙烯酸树脂 I、丙烯酸树脂 II 和丙烯酸树脂 III 的一种或两种以上。

[0013] 进一步优选地,如上所述的氯化钾缓释片,其中的药学上可接受的辅料包括填充剂、崩解剂和润滑剂。进一步优选地,所述的填充剂选自乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉和淀粉中的一种或几种;所述的崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素和羧甲基淀粉钠中的一种或几种;所述的润滑剂选自硬脂酸镁、二氧化硅、硬脂酸富马酸钠和滑石粉中的一种或几种。

[0014] 进一步优选地,如上所述的氯化钾缓释片,其中的介孔碳是比表面积为 $1018 \sim 1058 \text{ m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.51 \sim 0.86 \text{ cm}^3/\text{g}$ 的介孔碳。

[0015] 本发明还提供了一种氯化钾缓释片的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0016] (1) 胃溶缓释微丸的制备:

[0017] ①将氯化钾溶于 0.05-0.2mol/L 盐酸溶液中,加入介孔碳搅拌均匀,然后依次加入丙烯酸树脂 IV、表面活性剂搅拌至完全溶解;

[0018] ②将①制备的混合液加入液体石蜡中,按 1000 ~ 1500rpm 的转速快速搅拌至乳化均匀;

[0019] ③将②制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100°C ,持续搅拌除去盐酸,过滤,洗净液体石蜡,干燥,得胃溶缓释微丸;

[0020] (2) 肠溶缓释微丸的制备:

[0021] ①将氯化钾溶于饱和氨水中,加入介孔碳搅拌均匀,然后依次加入丙烯酸树脂 I-III、表面活性剂搅拌至完全溶解;

[0022] ②将①制备的混合溶液加入液体石蜡中,按 1000 ~ 1500rpm 的转速快速搅拌至乳化均匀;

[0023] ③将②制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100°C ,持续搅拌除去氨水,过滤,洗净液体石蜡,干燥,得肠溶缓释微丸;

[0024] (3) 将得到胃溶缓释微丸、肠溶缓释微丸与其它药学上可接受的辅料混合均匀,压

片,即得。

[0025] 需要说明的是,在本发明所述氯化钾缓释片的制备方法中,其中所采用的表面活性剂优选为司盘 80。

[0026] 与现有技术相比,本发明涉及的氯化钾缓释片能提高药物与胃肠道的接触面积,使药物吸收完全,从而提高生物利用度;通过几种不同释药速度的微丸组合,可获得理想的释药速率,药物释放平稳,取得预期的血药浓度,并能维持较长的作用时间,不存在突释现象,可避免对胃粘膜的刺激等不良反应;其释药行为是组成一个剂量的多个微丸组成复方影响,在体内的吸收具有良好的重现性;药物在体内很少受到胃排空功能变化的影响,在体内的吸收具有良好得重现性;微丸有粒径均匀,流动性好,不易压碎等优点,特别是在微丸丸芯表面包衣,制成缓释制剂,工艺简单,可避免片剂等由于包衣不均匀而可能引起药物脉冲的风险,安全系数高。

具体实施方式

[0027] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的制备过程和实施效果,但本发明的保护范围并不局限于以下实施例。本领域技术人员根据本发明的揭示,不脱离本发明范畴所做出的改进和修改都应该在本发明的保护范围之内。需要说明的是,实施例所采用的介孔碳是比表面积为 $1018 \sim 1058 \text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.51 \sim 0.86 \text{cm}^3/\text{g}$ 的介孔碳。

[0028] 实施例 1:氯化钾缓释片的制备

[0029] (一)胃溶缓释微丸

[0030]

氯化钾	250g
介孔碳	75g
丙烯酸树脂 IV	75g
司盘 80	3g
0.1mol/L 盐酸溶液	1.5L
液体石蜡	3L

[0031] (二)肠溶缓释微丸

[0032]

氯化钾	250g
介孔碳	75g
丙烯酸树脂 I	75g
司盘 80	3g
氨水	1.5L
液体石蜡	3L

[0033] (三)缓释片

[0034]

胃溶缓释微丸	200g
肠溶缓释微丸	600g
预胶化淀粉	100g
低取代羟丙基纤维素	15g

[0035]

硬脂酸镁	10g
------	-----

[0036] 制备方法：

[0037] (1) 将氯化钾溶于 0.1mol/L 盐酸溶液中,加入介孔碳搅拌均匀,加入丙烯酸树脂 IV 搅拌至完全溶解,加入司盘 80 搅拌至完全溶解;将混合溶液加入液体石蜡中,快速搅拌至乳化均匀;将制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100℃,持续搅拌除去盐酸溶液,过滤,用环己烷洗净液体石蜡,干燥,得氯化钾胃溶缓释微丸。

[0038] (2) 将氯化钾溶于饱和氨水中,加入介孔碳搅拌均匀,加入丙烯酸树脂 I 搅拌至完全溶解,加入司盘 80 搅拌至完全溶解;将混合溶液加入液体石蜡中,快速搅拌至乳化均匀;将制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100℃,持续搅拌除去氢氧化钠溶液,过滤,用环己烷洗净液体石蜡,干燥,得氯化钾肠溶缓释微丸。

[0039] (3) 将制备的胃溶、肠溶缓释微丸与预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、硬脂酸富马酸钠混合均匀,Φ20×9.5mm 浅凹键型冲压片,控制硬度 100-120N 左右,即得。

[0040] 实施例 2:氯化钾缓释片的制备

[0041] (一) 胃溶缓释微丸

[0042]

氯化钾	250g
介孔碳	100g
丙烯酸树脂 IV	100g
司盘 80	5g
0.1mol/L 盐酸溶液	2L
液体石蜡	5L

[0043] (二) 肠溶缓释微丸

[0044]

氯化钾	250g
介孔碳	100g
丙烯酸树脂 I	100g
司盘 80	5g
氨水	2L
液体石蜡	5L

[0045] (三) 缓释片

[0046]

胃溶缓释微丸	227.5g
--------	--------

[0047]

肠溶缓释微丸	682.5g
--------	--------

微晶纤维素	100g
-------	------

羧甲基淀粉钠	10g
--------	-----

硬脂酸镁	10g
------	-----

[0048] 制备方法：

[0049] (1) 将氯化钾溶于 0.1mol/L 盐酸溶液中, 加入介孔碳搅拌均匀, 加入丙烯酸树脂 IV 搅拌至完全溶解, 加入司盘 80 搅拌至完全溶解; 将混合溶液加入液体石蜡中, 快速搅拌至乳化均匀; 将制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100℃, 持续搅拌除去盐酸溶液, 过滤, 用环己烷洗净液体石蜡, 干燥, 得氯化钾胃溶缓释微丸。

[0050] (2) 将氯化钾溶于饱和氨水中, 加入介孔碳搅拌均匀, 加入丙烯酸树脂 I 搅拌至完全溶解, 加入司盘 80 搅拌至完全溶解; 将混合溶液加入液体石蜡中, 快速搅拌至乳化均匀; 将制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100℃, 持续搅拌除去氢氧化钠溶液, 过滤, 用环己烷洗净液体石蜡, 干燥, 得氯化钾肠溶缓释微丸。

[0051] (3) 将制备的胃溶、肠溶缓释微丸与微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁混合均匀, $\Phi 20 \times 9.5\text{mm}$ 浅凹键型冲压片, 控制硬度 100-120N 左右, 即得。

[0052] 实施例 3: 氯化钾缓释片的制备

[0053] (一) 胃溶缓释微丸

[0054]

氯化钾	250g
-----	------

介孔碳	125g
-----	------

丙烯酸树脂 IV	125g
----------	------

司盘 80	5g
-------	----

0.1mol/L 盐酸溶液	2L
---------------	----

液体石蜡	5L
------	----

[0055] (二) 肠溶缓释微丸

[0056]

氯化钾	250g
-----	------

介孔碳	125g
-----	------

丙烯酸树脂 I	125g
---------	------

司盘 80	5g
-------	----

氨水	2L
----	----

[0057]

液体石蜡	5L
------	----

[0058] (三) 缓释片

[0059]

胃溶缓释微丸	252.5g
肠溶缓释微丸	757.5g
乳糖	100g
交联聚维酮	10g
硬脂酸镁	10g

[0060] 制备方法：

[0061] (1) 将氯化钾溶于 0.1mol/L 盐酸溶液中, 加入介孔碳搅拌均匀, 加入丙烯酸树脂 IV 搅拌至完全溶解, 加入司盘 80 搅拌至完全溶解; 将混合溶液加入液体石蜡中, 快速搅拌至乳化均匀; 将制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100℃, 持续搅拌除去盐酸溶液, 过滤, 用环己烷洗净液体石蜡, 干燥, 得氯化钾胃溶缓释微丸。

[0062] (2) 将氯化钾溶于饱和氨水中, 加入介孔碳搅拌均匀, 加入丙烯酸树脂 I 搅拌至完全溶解, 加入司盘 80 搅拌至完全溶解; 将混合溶液加入液体石蜡中, 快速搅拌至乳化均匀; 将制备的乳浊液在搅拌条件下加热至 100℃, 持续搅拌除去氢氧化钠溶液, 过滤, 用环己烷洗净液体石蜡, 干燥, 得氯化钾肠溶缓释微丸。

[0063] (3) 将制备的胃溶、肠溶缓释微丸与乳糖、交联聚维酮、硬脂酸镁混合均匀, $\Phi 20 \times 9.5\text{mm}$ 浅凹键型冲压片, 控制硬度 100-120N 左右, 即得。

[0064] 对比例 1: 氯化钾缓释片的制备

[0065]

氯化钾	500g
羟丙甲纤维素 K15M	100g
羟丙甲纤维素 K4M	50g
聚维酮 k30	10g
乙醇	适量
硬脂酸镁	6g

[0066] 制备方法：

[0067] 氯化钾粉碎过 100 目筛, 与微晶纤维素、羟丙甲纤维素混合均匀, 加乙醇制粒, 过 18 目筛, 60℃ 干燥, 过 18 目筛整粒, 加入处方量硬脂酸镁, 混合均匀, $\Phi 12\text{mm}$ 冲压片, 控制硬度 90-110N 左右, 即得。

[0068] 对比例 2: 氯化钾缓释片的制备

[0069] (一) 片芯处方

[0070]

氯化钾	500g
微晶纤维素	100g
聚维酮 k30	20g
50%乙醇	适量
硬脂酸镁	6g

[0071] (二) 包衣处方

[0072]	乙基纤维素	5g
[0073]	羟丙纤维素	1g
[0074]	乙醇	100g

[0075] 制备方法：

[0076] 氯化钾粉碎过 100 目筛,与微晶纤维素、聚维酮混合均匀,加 50%乙醇制粒,过 18 目筛,60℃干燥,过 18 目筛整粒,加入处方量硬脂酸镁,混合均匀,Φ12mm 冲压片,控制硬度 90-110N 左右,即得片芯。将乙基纤维素和羟丙纤维素溶于乙醇中,对制备的片芯包衣,至增重 20%左右即可。

[0077] 实施例 4:氯化钾缓释片的释放度测定

[0078] 取本品,照释放度测定法(中国药典 2010 年版附录 X D 第二法),采用溶出度测定法第二法装置(中国药典 2010 年版附录 X C),以 0-2h 以 pH1.2 盐酸溶液 500ml 为溶剂,2h 取样后补加已预热的 pH6.8 磷酸缓冲溶液 400ml,转速为每分钟 75 转,依法操作,经 1、2、4、6 和 8h 时,分别取溶液 25ml,滤过,并即时在操作容器中补充相同温度、相同体积的释放介质;取续滤液作为供试品溶液;另取氯化钾对照品适量,加水溶解并稀释制成,加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 80 μg 的溶液,作为对照品溶液。精密量取供试品溶液取续滤液 20mL,分别加入铬酸钾指示剂 4 滴,以 0.01mol/L 硝酸银(规格 0.01mol/L, F = 1.013)滴定,并采用空白溶剂校正,释放度测定结果见表。

[0079] 表 1:氯化钾缓释片释放度测定结果(%)

[0080]

实施例	取样时间
-----	------

[0081]

		2h	4h	6h	8h
实施例 1	平均值	25.7	55.6	79.5	98.7
	RSD	4.2	3.1	2.3	2.0
实施例 2	平均值	26.6	56.9	80.4	96.8
	RSD	4.6	2.8	1.9	1.6
实施例 3	平均值	25.8	55.5	78.9	98.3
	RSD	5.0	3.4	1.8	1.4
对比例 1	平均值	35.9	67.8	86.9	93.1
	RSD	13.5	8.9	6.7	3.9
对比例 2	平均值	36.7	65.6	84.5	59.5
	RSD	11.1	6.6	4.9	3.4

[0082] 从表 1 的实验统计结果可知,实施例 1-3 制备的氯化钾缓释片在 2h 释放度 25%左右,主要是因为胃溶缓释微丸在 pH1.2 条件下释放完全,而肠溶微丸在酸性条件下不会释放,因此本发明的缓释片不会存在突释现象;肠溶微丸在 pH6.8 条件下有较好的缓释效果,8h 药物基本释放完全。对比例 1 为普通凝胶型缓释片,对比例 2 为膜控型缓释片,均存在突释的风险,导致的结果是释放度测定过程中各样品释放度差异较大。