

那格列奈片的工艺研究

The Process of Glenn Nai Research

陈琦¹ 刘鹏²

Qi Chen¹ Peng Liu²

1 天方药业有限公司 中国·河南 驻马店 463000

2. 河南欣泰药业有限公司 中国·河南 驻马店 463000

1. Topfond Pharmaceutical Company, Zhumadian, Henan, 463000, China

2. Henan Xintai Pharmaceutical Company, Zhumadian, Henan, 463000, China

摘要: **目的:** 探索一种那格列奈片的制备。**方法:** 采用相同的处方, 通过不同的设备和生产工艺进行制备产品, 对产品进行稳定性考察, 进行对比产品溶出度的差异。以确定该生产工艺适应性和稳定性。**结果:** 通过特殊混合程序, 使原辅料充分结合, 达到解决原料因疏水性造成溶出不完全的目的。**结论:** 说明采用特殊混合程序, 能够解决那格列奈原料疏水性的问题, 从而解决那格列奈片溶出度问题。

Abstract: **Objective:** To explore the preparation of nateglinide tablets. **Methods:** the same prescription was used to prepare the product through different equipment and production processes. The stability of the product was investigated and the difference of product dissolution was compared. To determine the adaptability and stability of the production process. **Results:** through the special mixing procedure, the raw and auxiliary materials were fully combined to solve the incomplete dissolution of raw materials due to hydrophobicity. **Conclusion:** the special mixing procedure can solve the problem of hydrophobicity of nateglinide raw material and the dissolution of nateglinide tablets.

关键词: 固体制剂; 溶出度; 生产工艺

Keywords: solid preparation; solubility; production process

DOI: 10.12346/etr.v4i3.5815

1 那格列奈片的药理作用

那格列奈是 D- 苯丙氨酸衍生物, 通过与胰岛 B 细胞上磺酰脲受体相结合, 阻滞胰岛细胞 ATP 敏感钾通道开放, 导致细胞膜去极化, 引起钙通道开放, 促进胰岛素分泌; 是一种新型的餐时血糖调节剂, 能有效控制餐后血糖水平, 具有起效快、作用时间短, 引起心血管副作用和低血糖发生率低等特点。本品可以单独用于经饮食和运动不能有效控制高血糖的 2 型糖尿病病人。也可用于使用二甲双胍不能有效控制高血糖的 2 型糖尿病病人, 采用与二甲双胍联合应用, 但不能替代二甲双胍。

那格列奈的化学名称为: N-(反式-4-异丙基环己基-1-甲酰基)-D-苯丙氨酸, 是用于饮食、运动疗法和服用 α -葡萄糖苷酶抑制剂时不能控制的轻、中度非胰岛素依赖型(II 型)糖尿病的治疗的主导药物。

论文采用一种制剂方式通过试验, 解决那格列奈片产品在 PH6.8 的磷酸盐缓冲液中的膨胀、不溶现象, 改善产品的溶解速度, 从而达到提高溶出度的目的。

2 处方工艺设计

第一, 设计理念: 把那格列奈片的原辅料采用特殊混合, 可以是原辅料进行粉碎混合, 可以是直接微粉混合, 把

原辅料进行混合后使用固相机械研磨机进行微米级别的研磨混合促使原辅料充分结合。优选微粉混合后再用高效湿法混合制粒机使用浆液制粒后烘干粉碎的方法进行混合。然后对混合物在喷雾状态下对那格列奈原辅料混合物进行沸腾干燥制粒，喷雾速度优选为 2-10HZ；干燥温度优选为 50-55℃。然后对制成的颗粒进行整粒处理，获得的颗粒粒径为 20~60 目。

第二，本领域技术人员可以根据其掌握的公知技术和需要添加适量的合适的药用辅料。可以选择常用辅料以有利于大规模投入生产。所述的药用辅料可以包括填充剂和 / 或润滑剂。所述的填充剂可以选自淀粉、蔗糖、乳糖、预胶化淀粉、糊精、微晶纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基淀粉钠等中的一种或多种。所述润滑剂可以选自硬脂酸盐、二氧化硅、滑石粉、磷酸钙、硅酸或硅酸盐中的一种或多种优选的，所制备的那格列奈片中每一片含有 60mg 那格列奈。所有药用辅料与那格列奈的质量比为 1:1~30:1。所有药用辅料包括碱性化合物和其他药用辅料。

第三，鉴于那格列奈片剂在溶出度方面普遍较低的现象，本发明中引入了特殊混合技术来大幅提高药物的溶解度和释放速率，根据 Noyes-Whitney 溶出速率方程，溶出速率与固体药物的溶解度成正比，本发明正是通过适当的方法，提高那格列奈原料的溶解度，增加其溶解度从而提高其溶出速率。

3 工艺条件筛选

10000 片那格列奈片的制法：

实施例 1：

将 600g 那格列奈原料与乳糖，羧甲淀粉钠，微晶纤维素混合后，使用固相机械研磨机进行微米级研磨混合促使原辅料充分结合，然后对研磨后的物料使用羟丙甲纤维素 E5 配制的粘合剂进行湿法制粒，然后颗粒干燥，干燥后的颗粒重新 100 目粉碎后，采用一步沸腾干燥制粒机进行沸腾制粒，使用羟丙甲纤维素 E5 配制成粘合剂。喷浆速度 2~4HZ，干燥温度 40~50℃；喷雾干燥结束，将所制颗粒过筛整粒，获得的颗粒粒径为 20~60 目，然后加入二氧化硅、硬脂酸镁，混合 15min，将所制颗粒压片即得。

为验证本发明对药物溶出度的改善，我们还引用了片剂的另外一种制备方式和用普通方法制备的片剂进行比较。

比较实施例 2：

将 600g 那格列奈原料与乳糖，羧甲淀粉钠，微晶纤维素混合后，用羟丙甲纤维素 E5 配制的粘合剂进行湿法制粒，

然后在低于 60℃ 的温度下或在低于 60℃ 的减压干燥箱中烘干，将所制颗粒过筛整粒，获得的颗粒粒径为 20~60 目，然后加入二氧化硅、硬脂酸镁，混合 15 分钟，将所制颗粒压片，得那格列奈片。

比较实施例 3：（用普通方法制备的片剂）

将 600g 那格列奈原料与乳糖，羧甲淀粉钠，微晶纤维素混合均匀后，用羟丙甲纤维素 E5 配制的粘合剂进行沸腾制粒，喷浆速度 2~4HZ，干燥温度 40~50℃；喷雾干燥结束，将所制颗粒过筛整粒，获得的颗粒粒径为 20~60 目，然后加入二氧化硅、硬脂酸镁，混合 15 分钟，将所制颗粒压片。得那格列奈片。

4 效果对比试验

4.1 溶出度对比测试

取本品 6 片，照溶出度测定法（中国药典 2020 年版二部通则 0931 第二法）测定，使用的仪器为天津大学无线电厂生产的 RCZ-8B 智能药物溶出仪，第二法装置由旋转桨杆与溶出杯组成，桨杆旋转时与溶出杯的垂直轴在任一点的偏差均不得大于 2mm；仪器一般配有 6 套测定装置，可一次测定 6 片那格列奈片。

溶出条件：以磷酸盐缓冲液（pH6.8）900mL 为溶出介质，转速为每分钟 75 转，依法操作，经 30min 时，取溶液适量，滤过，取续滤液作为供试品溶液，照含量测定项下的色谱条件，精密量取供试品溶液 10 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图；另精密称取那格列奈对照品适量，加乙腈适量（不超过总体积的 5%）使溶解，再加溶出介质定量稀释制成与供试品溶液浓度相当的溶液，作为对照品溶液，同法测定，按外标法以峰面积计算每片的溶出量，限度为标准量的 75%，应符合规定。

试验结果见表 1。

表 1 试验结果

产品	溶出度
例 1	97%
例 2	70%
例 3	73%

由以上数据可看出，例 1 所提供的那格列奈片制备方法得到的药物，其溶出度数据要明显高于用普通方法制备的片剂。而例 2 和例 3 初始检验结果就明显不符合标准要求。

4.2 稳定性对比考察

稳定性对比考察见表 2。

采用新工艺（例 1）制备方法制备的片剂进行稳定性考

察产品溶出度，其溶出度结果符合标准要求，且稳定性考察结果较为稳定。说明，提供的那格列奈片制备方法所制备的药品无老化现象，样品稳定性好，优于其他2种的制剂生产工艺。

表2 稳定性对比考察

	考察条件	时间	溶出度结果	
例1	原样	0天	96.9%	
	高温	10天	88%	
	高湿	10天	97.7%	
	强光	10天	97.8%	
	加速实验 (40℃ ± 2℃湿度 75 ± 5%)	加速1个月		96.9%
		加速2个月		98.2%
		加速3个月		96.2%
加速6个月			101.2%	

5 结语

采用新工艺进行生产的那格列奈片，主要是新增加的原辅料混合预处理的操作，根据那格列奈原料疏水性在溶出介质中不易溶出的特点，在生产工艺中采用辅料对原料进行填充和包裹的方式，使那格列奈原料颗粒与颗粒之间由亲水性辅料填充或者被包围，从而使原料在整个物料当中处于一种分散状态，解决了那格列奈原料遇到磷酸盐缓冲液之后因为疏水性特性形成的的聚居状态，从而避免原料因遇水聚团不溶解现象，达到缓冲液能够迅速进入到片芯内部，使片芯能够迅速崩解完全，达到提高溶出度的目的。同样此工艺也可以引申到其他疏水性强的原料的使用当中，同样也能很好地解决其他疏水性较强的原料在溶出液中的溶解问题。