



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106176653 A

(43) 申请公布日 2016. 12. 07

(21) 申请号 201510215392. 8

(22) 申请日 2015. 04. 30

(71) 申请人 天津汉瑞药业有限公司

地址 300409 天津市北辰区北辰科技园区华
实道 88 号

(72) 发明人 严洁

(51) Int. Cl.

A61K 9/28(2006. 01)

A61K 45/06(2006. 01)

A61K 31/4985(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/04(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种西格列汀的药物组合物

(57) 摘要

本发明属于医药制剂技术领域,具体涉及一种西格列汀药物组合物及其制备方法。本发明制备的西格列汀药用组合物,采用将西格列汀与特定的辅料按照一定比例混合,明显克服现有技术中存在的稳定性差,生产工艺复杂,不能进行大规模生产的缺陷,同时意外地发现该方法制得的片剂具有更优异的溶出度。

1. 一种西格列汀的药物组合物,其特征在于含有磷酸西格列汀和稀释剂,其中磷酸西格列汀占整个片重的重量百分比为 30-40%,稀释剂占整个片重的重量百分比为 50-60%。

2. 根据权利要求 1 所述的西格列汀药物组合物,其特征在于所述的稀释剂选自微晶纤维素和磷酸氢钙,且微晶纤维素与磷酸氢钙的重量比为 1-1.5。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的西格列汀药物组合物,其特征在于还含有润滑剂和崩解剂。

4. 根据权利要求 1 所述的西格列汀药物组合物,其特征在于还含有双胍类降糖药物。

5. 根据权利要求 3 所述的西格列汀药物组合物,其特征在于各组分及占整个片重的重量百分比为:

磷酸西格列汀 30-40%

微晶纤维素 25-30%

磷酸氢钙 20-30%

崩解剂 2%

润滑剂 4%

包衣剂 4%。

6. 根据权利要求 5 所述的西格列汀药物组合物,其特征在于各组分及占整个片重的重量百分比为:

磷酸西格列汀 40%

微晶纤维素 25%

磷酸氢钙 25%

崩解剂 2%

润滑剂 4%

包衣剂 4%。

7. 一种制备如权利要求 5-6 任意一项所述的西格列汀药物组合物的方法,具体步骤为:取磷酸西格列汀和辅料过筛,备用,称取处方量的磷酸西格列汀与处方量的辅料混合均匀,制软材,干燥,整粒,外加润滑剂混合,压片,包衣,即得。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

1) 原辅料的准备和处理:将磷酸西格列汀以及其他辅料分别过 80 目筛备用;

2) 称量与混合:根据处方量经双人核对计算投料量分别称取上述原辅料;

3) 混合:将处方量的磷酸西格列汀先与处方量的磷酸氢钙混合均匀后,再与处方量的微晶纤维素混合,使其充分混合均匀;

4) 制粒:将 50% 乙醇水溶液加入已混合均匀的物料中,制得适宜硬度的软材,采用 20 目筛网制粒,所得颗粒应少细粉,整齐无长条;

5) 干燥:将制得颗粒在 60℃ ±5℃ 条件下干燥至水分 ≤ 5.0%;

6) 整粒:将干燥后颗粒采用 20 目筛网整粒;

7) 总混:加入外掺崩解剂和润滑剂混合均匀,待检验;

8) 中间体检验:测定颗粒含量,计算装量;

9) 压片:根据计算结果所得实际片重,调节机器,压片;

10) 包衣:将处方量的薄膜包衣剂以 70% 乙醇配制成固含量为 10% 的溶液,调节包衣锅

转速、进风温度、压力,进行包衣;

11) 根据产品的要求进行包装,检验后入库。

一种西格列汀的药物组合物

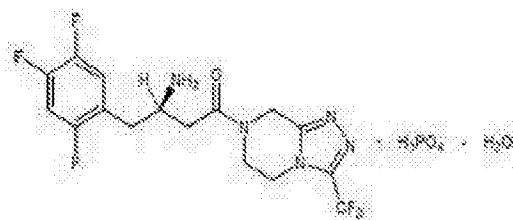
技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂技术领域,具体涉及一种西格列汀药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 西格列汀由默克公司开发和上市,该药于 2006 年 10 月在美国上市,截至 2008 年 4 月,该药已经在欧洲几个国家上市。2007 年 10 月,该药被美国 FDA 批准与二甲双胍的联合治疗。

[0003] 磷酸西格列汀片是第一个批准用于治疗 2 型糖尿病的 DPP-4 抑制剂,可抑制 β 细胞凋亡,促进 β 细胞新生,增加 2 型糖尿病患者 β 细胞数量,明显降低患者血糖,并且对磺胺类药物失效的患者仍有显著的降糖作用。磷酸西格列汀片主要通过配合运动和饮食控制实现对 2 型糖尿病患者的血糖控制。磷酸西格列汀的化学名称为 (3R)-3-氨基-1-[5,6-二氢-3-三氟甲基-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-1-丁酮单磷酸盐一水合物,其结构如式(1)所示:



现有技术常规制备方法制备西格列汀制剂,因西格列汀物料的理化性质,易造成制备片剂中颗粒流动性不好,粘冲,稳定性差,释放度较低,工艺复杂,生产成本低,难以实现工业化的大生产。

[0004] 为了改进产品质量,克服不能产业化生产的问题,我们进行了大量的技术方案的设计和研究,选取最优的处方和工艺,解决了上述技术缺陷。

[0005] 本发明制备的西格列汀药用组合物,采用将西格列汀与特定的辅料按照一定比例混合,明显克服现有技术中存在的稳定性差,生产工艺复杂,不能进行大规模生产的缺陷,同时意外地发现该方法制得的片剂具有更优异的溶出度。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种含西格列汀药物组合物,将磷酸西格列汀与微晶纤维素和磷酸氢钙按照一定比例混合,该组合物配方简单,制备工艺成熟,溶出效果好。

[0007] 本发明的另一个目的是提供一种制备西格列汀药物组合物的方法。

[0008] 本发明采用以下技术方案:

本发明涉及的含有西格列汀的药物组合物采用湿法制粒压片,提供的适合制备片剂的组方除含有活性成分外,还含有稀释剂,同时可根据需要含有适量的崩解剂和润滑剂。

[0009] 具体地,本发明的含有西格列汀的药物组合物,含有磷酸西格列汀和稀释剂,其

中磷酸西格列汀占整个片重的重量百分比为 30-40%，稀释剂占整个片重的重量百分比为 50-60%。

[0010] 微晶纤维素和磷酸氢钙是本发明药物组合物的稀释剂，且微晶纤维素与磷酸氢钙的重量比为 1-1.5。可根据需要含有适量的润滑剂和崩解剂，润滑剂可选自硬脂酸镁、滑石粉及硬脂富马酸钠中的一种或几种，崩解剂可选自交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代的羟丙基纤维素及预胶化淀粉。

[0011] 优选地，上述西格列汀药物组合物，其中所述的润滑剂为硬脂酸镁，所述的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0012] 本发明的特点为：对稀释剂进行了选择，找出西格列汀与两种稀释剂必须的配比关系，使得制得的片剂稳定性好，具有较好的溶出度，同时还解决了大规模工业化生产的问题。完成本发明的关键在于：稀释剂的选择，西格列汀与两种稀释剂的比例控制。

[0013] 本发明的药物组合物中各组分占整个片重的重量百分比为：

磷酸西格列汀 30-40%

微晶纤维素 25-30%

磷酸氢钙 20-30%

崩解剂 2%

润滑剂 4%

包衣剂 4%

具体地，本发明的最为优选方案为，处方组成：

磷酸西格列汀 40%

微晶纤维素 25%

磷酸氢钙 25%

崩解剂 2%

润滑剂 4%

包衣剂 4%

本发明的另一个目的是提供一种制备上述西格列汀药物组合物的方法，包括以下步骤：

- 1) 原辅料的准备和处理：将磷酸西格列汀以及其他辅料分别过 80 目筛备用；
- 2) 称量与混合：根据处方量经双人核对计算投料量分别称取上述原辅料；
- 3) 混合：将处方量的磷酸西格列汀先与处方量的磷酸氢钙混合均匀后，再与处方量的微晶纤维素混合，使其充分混合均匀；
- 4) 制粒：将 50% 乙醇水溶液加入已混合均匀的物料中，制得适宜硬度的软材，采用 20 目筛网制粒，所得颗粒应少细粉，整齐无长条；
- 5) 干燥：将制得颗粒在 $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥至水分 $\leq 5.0\%$ ；
- 6) 整粒：将干燥后颗粒采用 20 目筛网整粒；
- 7) 总混：加入外掺崩解剂和润滑剂混合均匀，待检验；
- 8) 中间体检验：测定颗粒含量，计算装量；
- 9) 压片：根据计算结果所得实际片重，调节机器，压片；
- 10) 包衣：将处方量的薄膜包衣剂以 70% 乙醇配制成固含量为 10% 的溶液，调节包衣锅

转速、进风温度、压力,进行包衣;

11) 根据产品的要求进行包装,检验后入库。

[0014] 下面通过具体的实验方案对本发明作进一步说明:

遵循片剂的一般制备原则和现有的技术方案,我们设计了预处方:

处方号	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
原辅料				
磷酸西格列汀	30%	40%	40%	50%
微晶纤维素	30%	30%	25%	20%
磷酸氢钙	30%	20%	25%	20%
交联羧甲基纤维素钠	2%	2%	2%	2%
硬脂酸镁	4%	4%	4%	4%
包衣剂	4%	4%	4%	4%

制备工艺:

称取处方量的磷酸西格列汀先与处方量的磷酸氢钠混合均匀,再加入处方量的微晶纤维素混合过 80 目筛,以使其充分混合,制软材,以 20 目筛网制粒,在 $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 的温度条件下干燥,再用 20 目筛网制粒,加入交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合均匀,压片,包衣,即得。

[0015] 通过对处方 1~ 处方 3 的试制,分别从性状、硬度、脆碎度、休止角、崩解现象等相关指标来筛选处方。

[0016] 表 1

处方号	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
检测项				
颗粒成粒情况	颗粒软,有少量细粉	颗粒软,有少量细粉	颗粒软,有少量细粉	颗粒硬,有极少量细粉
硬度 (kg)	6.4	6.5	6.4	6.5
脆碎角 (%)	0.23	0.24	0.23	0.25
休止角 ($^{\circ}$)	32.2	31.2	30.7	36.1
崩解时间	2 分 40 秒	1 分 56 秒	1 分 22 秒	5 分 35 秒

由以上试验结果表明,处方 1-4 颗粒流动性均较好,但处方 4 的崩解时间较处方 1-3 崩解时间长。

[0017] 对方 1-4 进行溶出度测定:

溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 XC 第二法)以水 500ml 为溶出介质,转速为每分钟 50 转,依法操作,分别在 5、10、15、20、30 分钟取溶液适量,滤过并补液,取续滤液作为供试品溶液;另取西格列汀对照品约 20mg,精密称定,置 100ml 量瓶中,加甲醇适量超声使溶解,加溶出介质稀释至刻度,摇匀,精密量取 2ml 置 100ml 量瓶中,加溶出介质稀释至刻度,摇匀,精密量取 5ml 置 100ml 量瓶中,加溶出介质稀释至刻度,摇匀,作对照品溶液。精密量取供试品溶液和对照品溶液各 100 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图,照含量测定项下的色谱条件测定,按外标法以峰面积计算出每片中的西格列汀的溶出量。

[0018] 表 2

溶出时间	溶出量 (%)			
	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
5min	83.6	85.2	87.4	75.2
10min	91.9	93.2	95.8	83.9
15min	94.1	94.5	96.7	89.5
20min	97.1	97.6	98.3	91.3
30min	99.0	98.5	99.4	98.0

另由以上试验结果表明,处方 1-3 较处方 4 具有较好的溶出度,其中处方 3 的溶出效果最优。

[0019] 包薄膜衣可以掩味,遮光且薄膜衣片光滑,耐磨,对制剂的外观和运输均有改善作用。

[0020] 此外,本发明药物组合物还可以含有双胍类降糖药,所述双胍类降糖药优选为二甲双胍,优选的药用剂量为 500mg。

具体实施方式

[0021] 下面结合实施例对本发明作进一步详细说明,但应理解本发明的范围非仅限于这些实施例的范围。

[0022] 实施例 1

(1) 处方

磷酸西格列汀	128.5
微晶纤维素	80g
磷酸氢钙	80g
交联羧甲基纤维素钠	6.5g
硬脂酸镁	12.5g
包衣剂	12.5g
50% 乙醇水溶液	适量
制成	1000 片

(2) 制备方法

- 1) 原辅料的准备和处理 :将磷酸西格列汀以及其他辅料分别过 80 目筛备用 ;
- 2) 称量与混合 :根据处方量经双人核对计算投料量分别称取上述原辅料 ;
- 3) 混合 :将处方量的磷酸西格列汀先与处方量的磷酸氢钙混合均匀后,再与处方量的微晶纤维素混合,使其充分混合均匀 ;
- 4) 制粒 :将 50% 乙醇水溶液加入已混合均匀的物料中,制得适宜硬度的软材,采用 20 目筛网制粒,所得颗粒应少细粉,整齐无长条 ;
- 5) 干燥 :将制得颗粒在 60℃ ±5℃ 条件下干燥至水分 ≤ 5.0% ;
- 6) 整粒 :将干燥后颗粒采用 20 目筛网整粒 ;
- 7) 总混 :加入外掺交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合均匀,待检验 ;
- 8) 中间体检验 :测定颗粒含量,计算装量 ;
- 9) 压片 :根据计算结果所得实际片重,调节机器,压片 ;
- 10) 包衣 :将处方量的薄膜包衣剂以 70% 乙醇配制成固含量为 10% 的溶液,调节包衣锅转速、进风温度、压力,进行包衣 ;
- 11) 根据产品的要求进行包装,检验后入库。

[0023] 实施例 2

(1) 处方

磷酸西格列汀	128.5g
微晶纤维素	128.5g
磷酸氢钙	128.5g
交联羧甲基纤维素钠	6.5g
硬脂酸镁	12.5g
包衣剂	12.5g
50% 乙醇水溶液	适量
制成	1000 片

(2) 制备方法同实施例 1.

实施例 3

(1) 处方

磷酸西格列汀	128.5g
微晶纤维素	96.5g
磷酸氢钙	64.5g
交联羧甲基纤维素钠	6.5g
硬脂酸镁	12.5g
包衣剂	12.5g
50% 乙醇水溶液	适量
制成	1000 片

(2) 制备方法同实施例 1.

实施例 4

磷酸西格列汀	128.5g
二甲双胍	500g

微晶纤维素	80g
磷酸氢钙	80g
交联羧甲基纤维素钠	13g
硬脂酸镁	25g
包衣剂	25g
50% 乙醇水溶液	适量
制成	1000 片

- 1) 将磷酸西格列汀、二甲双胍、微晶纤维素和磷酸氢钙干燥、粉碎、过 100 目筛；
- 2) 取处方量的微晶纤维素和磷酸氢钙与西格格列汀混合均匀，然后加入二甲双胍，制软材，过 20 目筛网制粒，得到复方的湿颗粒；
- 3) 将上述复方湿颗粒在 60℃ 条件下干燥至水分小于 5%，得到复方的干颗粒；
- 4) 将上述复方干颗粒过 20 目筛网整粒，加入交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁，混合均匀，压片，薄膜包衣即得。

[0024] 试验例 1

对实施例 1、2 和 3 进行有关物质、溶出度和含量均匀度的检测

检测项		实施例 1	实施例 2	实施例 3
性状		薄膜衣片，除去包衣显白色	薄膜衣片，除去包衣显白色	薄膜衣片，除去包衣显白色
有关物质 (%)	单一最大杂质	0.03	0.03	0.03
	总杂质	0.10	0.10	0.11
溶出度 (%)		99.8	99.1	99.6

由以上结果可知，实施例 1、2 和 3 的各检查项均符合规定，处方工艺简单可行，质量稳定。

[0025] 试验例 2

本发明实施例 4 的溶出度测定

根据中国药典 2010 版溶出度测定法（附录 XC 第二法），以 pH 1.2 的 HCl 溶液 900mL 为溶剂，温度为 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ，转速为 50r/min，在 0、5、10、15、30、45、60 min 分别取溶液 10mL，用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过，取续滤液，并即时在容器中补充 pH 1.2 HCl 溶液 10mL。取续滤液进样 $20 \mu\text{L}$ ，记录色谱峰面积，由测定结果代入标准曲线求得各个时间点利格列汀的溶出量，经校正后即得累积溶出度。取续滤液 1mL 至 10mL 容量瓶中，定容后进样 $20 \mu\text{L}$ ，记录色谱峰面积，由测定结果代入标准曲线求得各个时间点二甲双胍的溶出量，经校正后即得累积溶出度。药物累计释放百分率按如下公式计算：其中 C_i 为药物浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)； V 为释放介质体积 (mL)； V_0 为补液体积 (mL)； W 为样品重量 (mg)； F 为制剂中药物的百分含量 (%)。

[0026] 西格列汀、二甲双胍的溶出度试验结果

取样时 (min)	5	10	15	30	45	60
西格列汀	85.9	94.5	97.5	98.5	99.2	100.2
二甲双胍	74.9	93.2	96.7	97.8	98.9	99.5