



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103735544 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 23

(21) 申请号 201410050520. 3

(22) 申请日 2014. 02. 14

(71) 申请人 南京华威医药科技开发有限公司

地址 210046 江苏省南京市仙林大学城纬地  
路 9 号

(72) 发明人 包金远 许瑞 蒋玉伟 张孝清

(51) Int. Cl.

A61K 31/40(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

A61K 47/02(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61K 31/155(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的制备工艺

(57) 摘要

本发明提供一种维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的制备工艺, 包含如下步骤: (1) 将维达列汀、盐酸二甲双胍、硅酸镁铝以及羟丙基纤维素加入到乙醇或异丙醇中, 形成分散液; (2) 将步骤 (1) 得到的分散液进行喷雾干燥, 得到含活性物质的球形粉末; (3) 筛分选择粒径在  $75\mu\text{m}$  ~  $150\mu\text{m}$  间的通过上述方法制得含活性物质的粉末, 加入 1% 硬脂酸镁, 然后直接用来压制成片剂。本发明在物料整体均一的流动性方面和制剂储存稳定性产生了出人意料的满意效果。

1. 一种维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的制备工艺,其特征在于包含如下步骤:

(1) 将维达列汀、盐酸二甲双胍、硅酸镁铝以及羟丙基纤维素加入到乙醇或异丙醇中,形成分散液。

(2) 将步骤(1)得到的分散液进行喷雾干燥,得到含活性物质的球形粉末,喷雾干燥的参数为:进风温度为 $60 \sim 90^{\circ}\text{C}$ ,喷嘴处温度为 $30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ,空气流量为 $10 \sim 30\text{m}^3 / \text{h}$ ,进料速度为 $10 \sim 40\text{ml} / \text{min}$ ,空气压力为 $0.1 \sim 0.4\text{mpa}$ 。

(3) 筛分选择粒径在 $75 \mu\text{m} \sim 150 \mu\text{m}$ 间的通过上述方法制得含活性物质的粉末,加入1%硬脂酸镁,然后直接用来压制成片剂。

2. 权利要求1所述的维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的制备工艺,其特征不在于维达列汀以干重计的加入量为 $1.5\% \sim 20\%$ ,盐酸二甲双胍以干重计的加入量为 $80\% \sim 98.5\%$ ,硅酸镁铝以干重计的用量在 $0.5 \sim 2.1\%$ ,羟丙基纤维素以干重计的用量在 $5 \sim 12\%$ 。

3. 权利要求1所述的维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的制备工艺,其特征不在于乙醇或异丙醇的用量为活性物质总重量的 $3 \sim 5$ 倍。

## 一种维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的制备工艺

### 技术领域

[0001] 本领域属于医药技术领域,具体涉及一种含有维达列汀和盐酸二甲双胍的药用组合物的制备方法。

### 背景技术

[0002] 维达列汀 (vildagliptin) 是一种二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂,亦称肠促胰岛素增强剂,通过抑制 DPP-IV 的活性,来降低胰高血糖素样肽 I GLP-1 的降解速度,进而在高血糖浓度下刺激胰岛素的分泌,并且可通过延迟胃排空、抑制胰高血糖素释放、促进胰岛  $\beta$  细胞增殖和分化以及增强饱食感等途径来发挥抗 2 型糖尿病功能。

[0003] 盐酸二甲双胍并不促进胰岛素分泌,其降糖作用主要为促进脂肪组织摄取葡萄糖,使肌肉组织无氧酵解增加,增加葡萄糖的利用,还能减少葡萄糖经消化道的吸收。

[0004] 维达列汀和盐酸二甲双胍均对治疗糖尿病等有效,提供包含这两种药物作为活性成分的制剂(药物组合)具有极高的临床用途。

[0005] 发明专利 CN101277688B 披露了一种包含甲福明和维达列汀的配制物。我们发现维达列汀对湿热不稳定,并且在制剂过程中维达列汀和盐酸二甲双胍本身流动性差,可压性不好。需要提供一种自由流动的粘合组合物,其能够被压制成其中活性成分具有可接受的体外溶出性质和良好稳定性的坚固片剂。通常而言,将赋形剂加入到配制物中以便给所压制的物质赋予良好的流动性和流动性。通过预处理步骤如湿法制粒、压缩块法或结晶来赋予这类性质。

[0006] 本发明人通过对维达列汀和盐酸二甲双胍复方制剂进行研究,发现常规的湿法制粒、压缩块法难以解决上述问题。并且尚未发现有文献报道采用喷雾干燥对维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂复方制剂造粒的具体工艺。本发明人在研究维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的喷雾干燥制粒过程中,经过筛选发现,我们可以采用乙醇以及异丙醇作为溶媒或分散相,同时加入硅酸镁铝,在制剂储存稳定性和物料整体均一的流动性方面产生了出人意料的满意效果。

### 发明内容

[0007] 针对现有技术存在的上述问题,本申请人提供了一种维达列汀 / 盐酸二甲双胍复方制剂的喷雾干燥制粒方法,制备了一种含有维达列汀和盐酸二甲双胍的药用组合物。本发明活性物质的粉末细腻、流动性流动性较好,复方制剂的稳定性较好,适合大规模生产。

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] (1) 将维达列汀、盐酸二甲双胍、硅酸镁铝以及羟丙基纤维素加入到乙醇或异丙醇中,形成分散液。

[0010] (2) 将步骤 (1) 得到的分散液进行喷雾干燥,得到含活性物质的球形粉末,喷雾干燥的参数为:进风温度为  $60 \sim 90^{\circ}\text{C}$ ,喷嘴处温度为  $30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ,空气流量为  $10 \sim 30\text{m}^3 / \text{h}$ ,进料速度为  $10 \sim 40\text{ml} / \text{min}$ ,空气压力为  $0.1 \sim 0.4\text{mpa}$ 。

[0011] (3) 筛分选择粒径在  $75\ \mu\text{m} \sim 150\ \mu\text{m}$  间的通过上述方法制得含活性物质的粉末, 加入 1% 硬脂酸镁, 然后直接用来压制成片剂。

[0012] 其中步骤 (1) 中维达列汀以干重计的加入量为 1.5% ~ 20%, 盐酸二甲双胍以干重计的加入量为 80% ~ 98.5%, 硅酸镁铝用量在 0.5 ~ 2.1%, 羟丙基纤维素 5 ~ 12%。

[0013] 进一步地, 步骤 (1) 中乙醇或异丙醇的用量为维达列汀和盐酸二甲双胍活性物质总重量的 3 ~ 5 倍。

[0014] 本发明有益的技术效果在于:

[0015] 本发明提供了一种适于维达列汀以及盐酸二甲双胍口服使用的改良制剂的制备工艺, 本发明的主要目的是针对维达列汀和盐酸二甲双胍复方制剂中活性物质稳定性差、流动性不好的技术问题, 提供了一种解决方法, 喷雾干燥的参数选择和硅酸镁铝的添加是本发明的关键所在。结果发现采用乙醇以及异丙醇作为溶媒或分散相, 同时加入硅酸镁铝, 采用喷雾干燥造粒, 活性物质颗粒流动性较好, 水分含量低, 制剂产品稳定性较好。

### 具体实施方式

[0016] 以下实施例进一步描述本发明, 但是, 这些实施例仅是用于说明本发明, 而不是对本发明范围的限制。

[0017] 实施例 1:

[0018] 处方:

[0019]

成分	量 / 片
维达列汀	50mg
盐酸二甲双胍	1000mg
羟丙基纤维素	130mg
硅酸镁铝	6mg
硬脂酸镁	12mg

[0020] 生产方法:

[0021] 将 50.0g 维达列汀、1.0kg 盐酸二甲双胍加入到活性物质 3 倍质量的乙醇中搅拌, 再加入 6g 硅酸镁铝以及 130g 羟丙基纤维素形成均匀分散液。将配置好的液体通过流化床, 进行喷雾干燥, 物料水分 1%。干燥的物料通过振荡筛, 筛分选择粒径在  $75\ \mu\text{m} \sim 150\ \mu\text{m}$  间的通过上述方法制得含活性物质的粉末, 加入 1% 硬脂酸镁, 直接用来压制成片剂。生产工艺参数如下所示:

[0022]

生产方法步骤	方法参数	设定点 (范围)
溶解分散	乙醇溶剂量	活性物质重量的 3 倍
	配液时间	40min
喷雾干燥	进风温度	80℃
	喷嘴处温度	45℃
	空气流量	30m <sup>3</sup> /h
	进料速度	40ml/min
	空气压力	0.4mpa
分筛	粒径	75 μ m~150 μ m
最终混合	时间/转速	5 分钟/35 转
压制	压制速率	30rpm
	压片压制力	25KN

[0023] 实施例 2 ~ 6 :

[0024]

实施例 2~6 处方: 量/片					
成分	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
维达列汀	50mg	50mg	50mg	50mg	50mg
盐酸二甲双胍	1000mg	850mg	1000mg	1000mg	1000mg
羟丙基 纤维素	130mg	130mg	60mg	130mg	60mg
硅酸镁铝	6mg	8mg	6mg	24mg	24mg
硬脂酸镁	12mg	10mg	11mg	12mg	11mg

[0025] 生产方法 :

[0026] 参照实施例 1 的方法, 将维达列汀、盐酸二甲双胍加入到溶剂中, 再根据实施例 2 ~ 6 处方加入硅酸镁铝以及羟丙基纤维素形成均匀分散液。参照下述实施例 2 ~ 6 工艺参数然后通过流化床进行喷雾干燥、物料水分 1%, 筛分选择粒径在 75 μ m ~ 150 μ m 间的通过上述方法制得含活性物质的粉末, 加入 1% 硬脂酸镁然后直接用来压制成片剂。

[0027]

实施例 2~6 工艺参数						
生产方法步骤	方法参数	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6
溶剂	溶剂	乙醇	异丙醇	乙醇	异丙醇	乙醇
分散液	溶剂量	活性物质重量的 3 倍	活性物质重量的 3 倍	活性物质重量的 4 倍	活性物质重量的 5 倍	活性物质重量的 5 倍
	配液时间	40min	35min	30min	20min	15min
喷雾干燥	进风温度	60℃	90℃	85℃	70℃	90℃
	喷嘴处温度	30℃	40℃	40℃	30℃	50℃
	空气流量	10m <sup>3</sup> /h	15m <sup>3</sup> /h	20m <sup>3</sup> /h	25m <sup>3</sup> /h	30m <sup>3</sup> /h
	进料速度	10ml/min	40ml/min	35ml/min	10ml/min	40ml/min
	空气压力	0.1mpa	0.2mpa	0.3mpa	0.4mpa	0.25mpa

[0028] 对比实施例 1:直接喷雾干燥法(未加入硅酸镁铝)

[0029] 未加入硅酸镁铝采用直接喷雾干燥的方法,对本发明的工艺做了对比试验,相关的对比实施例的处方如下所示:

[0030] 对比实施例 1 的处方

[0031]

处方	量/片		
成分	对比实施例 1.1	对比实施例 1.2	对比实施例 1.3
维达列汀	50mg	50mg	50mg
盐酸二甲双胍	1000mg	850mg	1000mg
羟丙基纤维素	130mg	130mg	60mg
硬脂酸镁	10mg	10mg	10mg

[0032] 对比实施例 1.1 生产方法:

[0033] 参照对比实施例 1.1 的处方将维达列汀、盐酸二甲双胍和羟丙基纤维素加入到乙醇中,形成分散液。然后参照实施例 1 制备方法中的工艺参数进行喷雾干燥,物料水分 1%。筛分选择粒径在 75 μm ~ 150 μm 间的通过上述方法制得含活性物质的粉末,加入 1%硬脂酸镁,直接用来压制成片剂。

[0034] 对比实施例 1.2 生产方法:

[0035] 参照对比实施例 1.2 的处方将维达列汀、盐酸二甲双胍和羟丙基纤维素加入到异丙醇中,形成分散液。然后参照实施例 3 制备方法中的工艺参数进行喷雾干燥,物料水分 1%。筛分选择粒径在 75 μm ~ 150 μm 间的通过上述方法制得含活性物质的粉末,加入 1%硬脂酸镁,直接用来压制成片剂。

[0036] 对比实施例 1.3 生产方法:

[0037] 参照对比实施例 1.3 的处方将维达列汀、盐酸二甲双胍和羟丙基纤维素加入到乙醇中,形成分散液。然后参照实施例 4 制备方法中的工艺参数进行喷雾干燥,物料水分 1%。

筛分选择粒径在 75  $\mu\text{m}$  ~ 150  $\mu\text{m}$  间的通过上述方法制得含活性物质的粉末,加入 1%硬脂酸镁,直接用来压制成片剂。

[0038] 对比实施例 2 :湿法制粒法

[0039] 按照对比实施例 2 处方将 50.0g 维达列汀、1.0kg 盐酸二甲双胍、以及 130.0g 羟丙基纤维素混合均匀,加入 600.0g 的乙醇制粒,湿粒通过 18 目筛后经过 60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥至水分为 2.5%,干粒通过 18 目筛整粒,加入硬脂酸镁参照实施例 1 的方法压片。

[0040] 对比实施例 2 处方

[0041]

成分	量 / 片
维达列汀	50mg
盐酸二甲双胍	1000mg
羟丙基纤维素	130mg
硬脂酸镁	10mg

[0042] 活性物质的流动性测试 :

[0043] 将本发明的喷雾干燥工艺所得的活性物质与未加入硅酸镁铝采用直接喷雾干燥的方法所得的活性物质粉末进行休止角测试,来对比其流动性的差异。休止角测试使用丹东百特的 BT-1001 智能型智能粉体物性测试仪进行检测,结果如下 :

[0044]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 5	实施例 6	对比实施 例 1.1	对比实施 例 1.2	对比实施 例 1.3
休止角	31.88	32.01	30.20	30.06	30.58	38.25	37.77	39.09

[0045] 由以上结果可以看出,本发明工艺中加入硅酸镁铝喷雾干燥后所得活性物质粉末休止角明显小于未加入硅酸镁铝的处方,表明本发明加入硅酸镁铝喷雾干燥后所得活性物质粉流动性较好。

[0046] 制剂稳定性测试 :

[0047] 在具有干燥剂密封的 HDPE (高密度聚乙烯) 瓶中,在 40 $^{\circ}\text{C}$  / 75% RH、25 $^{\circ}\text{C}$  / 65% RH 以及 40 $^{\circ}\text{C}$  / 75% RH 开放,放置稳定性研究,稳定性试验条件如下所示 :

[0048]

储存条件			
间隔	40 $^{\circ}\text{C}$ /75%RH	40 $^{\circ}\text{C}$ /75%RH 开放	25 $^{\circ}\text{C}$ /65%RH
1M	-	X	-
3M	X	-	-
6M	X	-	-
12M	-	-	X

[0049] 备注 :M 代表月。

[0050] 采用高效液相测试各样品的杂质含量,稳定性测试结果如下表所示 :

[0051]

条件/时间	总杂质 (%)				
	实施例 1	实施例 4	实施例 6	对比实施例 1.1	对比实施例 2
40°C/75%RH 开放 1 个月	1.4	1.6	1.5	1.8	9.1
40°C/75%RH 密闭 6 个月	0.7	0.6	0.75	1.0	8.2
25°C/65%RH 12 个月	0.4	0.3	0.4	0.6	6.5

[0052] 由以上实验结果可以看出,所选实施例在上述稳定性条件下放置后,其有关物质变化趋势有较大差异,使用本发明的喷雾干燥工艺制备的样品的有关物质增长率显著小于使用普通湿法制粒工艺,同时加入硅酸镁铝喷雾干燥的工艺相对于未加入硅酸镁铝喷雾干燥工艺在产品稳定性方面有显著的提高。