



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105796515 A

(43) 申请公布日 2016. 07. 27

(21) 申请号 201410845193. 0

(22) 申请日 2014. 12. 31

(71) 申请人 江苏万邦生化医药股份有限公司

地址 221004 江苏省徐州市金山桥经济开发区杨山路6号

申请人 上海复星医药(集团)股份有限公司

(72) 发明人 乔德水 徐蕾 傅雪猛 高雪芹

(74) 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司

32206

代理人 张慧清 张磊

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/351(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种依帕列净口崩片及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种依帕列净口崩片及其制备方法,此依帕列净口崩片所含的主药为依帕列净,其辅料包含乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、硬脂酸镁和阿斯巴甜,通过直接压片法制备出依帕列净口崩片。该方法具有操作简单,计量准确和生物利用度高的特点,直接压片制备的口崩片孔隙率高,渗透性好。该口崩片服药后在口腔迅速崩解,不用水即可吞咽,无砂砾感,均能在40s以内崩解完全并通过80目筛,5分钟在水中和磷酸缓冲溶液中的溶出度能达到90%以上。本发明制备工艺简单、节省时间、所制备的口崩片,表面光滑,口崩完全,溶出度高,适合工业化生产。

1. 一种依帕列净口崩片,其特征在于,所述依帕列净口崩片主要是由处方量的依帕列净和乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羟甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、硬脂酸镁和阿斯巴甜组成。

2. 根据权利要求1所述的依帕列净口崩片,其特征在于:各组分重量份为乳糖1~50份,甘露醇1~50份,交联羧甲基纤维素钠1~40份,羧甲基淀粉钠0.5~60份,羟丙基纤维素1~10份,硬脂酸镁0.01~5份,阿斯巴甜0.01~5份。

3. 根据权利要求2所述的依帕列净口崩片,其特征在于:各组分重量份为乳糖15~45份,甘露醇10~30份,交联羧甲基纤维素钠15~24份,羧甲基淀粉钠5~30份,羟丙基纤维素3~5份,硬脂酸镁0.5~1份,阿斯巴甜1.5~3份。

4. 一种权利要求1~3中任意一项所述的依帕列净口崩片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 将处方量的乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、阿斯巴甜以等量递加法直接混匀,得混合物A;

(2) 将处方量的依帕列净原料药以等量递加法均匀混入混合物A中,得混合物B;

(3) 将硬脂酸镁加入混合物B中,混匀,压片。

5. 根据权利要求4所述的依帕列净口崩片的制备方法,其特征在于:所述制备温度为10℃~30℃。

6. 根据权利要求5所述的依帕列净口崩片的制备方法,其特征在于:所述制备温度为15~28℃。

7. 根据权利要求5所述的依帕列净口崩片的制备方法,其特征在于:粉末直接压片法压片。

一种依帕列净口崩片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及 SGLT2 抑制剂药物依帕列净领域, 具体来说涉及依帕列净口崩片及其制备方法, 属于药物制剂研究领域。

[0002]

背景技术

[0003] 依帕列净(empagliflozin) 是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT2) 抑制剂类药物, 它能够阻断肾脏中葡萄糖的再吸收作用, 将过多的葡萄糖排泄到体外, 从而达到降低血糖水平的效果, 而且该降糖效果不依赖于 β 细胞功能和胰岛素抵抗。

[0004] 目前我国对此药物并无研发生产, 主要靠国外特别是欧洲进口。

[0005] 欧洲上市的剂型为普通片剂, 通过将依帕列净原料药和药用辅料, 如微晶纤维素, 羟丙基纤维素和硬脂酸镁等经过湿法制粒后压片而成。由于其在制剂过程中需要加入有机溶剂或水进行制粒, 然后再依次通过干燥、整粒、压片等工艺流程, 因此耗时长, 药物容易被空气污染。同时, 为了取得更好的溶出效果, 有时还需要加入二次制粒步骤, 使得整个工艺繁复、耗损大, 成本高。

[0006]

发明内容

[0007] 本发明的发明人根据研究调查, 发现欧洲市场上市的普通片剂在临床应用中首次用药剂量过大, 并且吞咽困难, 这给老人、儿童和吞咽困难的患者带来困难, 依从性差。同时在缺水条件下依帕列净片剂的使用也受到了严重限制。

[0008] 因此, 本发明的发明人试图寻找一种新的阿依帕列净剂型, 从而克服依帕列净产品在使用中存在的问题。

[0009] 为了实现这一目的, 我们公开了一种依帕列净口崩片, 所述依帕列净口崩片主要是又处方量的依帕列净和乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羟甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、硬脂酸镁和阿斯巴甜组成。

[0010] 进一步地, 我们优选其中各组分重量份为乳糖 1~50 份, 甘露醇 1~50 份, 交联羧甲基纤维素钠 1~40 份, 羧甲基淀粉钠 0.5~60 份, 羟丙基纤维素 1~10 份, 硬脂酸镁 0.01~5 份, 阿斯巴甜 0.01~5 份。

[0011] 更为优选地, 我们还公开了各组分重量份为乳糖 15~45 份, 甘露醇 10~30 份, 交联羧甲基纤维素钠 15~24 份, 羧甲基淀粉钠 5~30 份, 羟丙基纤维素 3~5 份, 硬脂酸镁 0.5~1 份, 阿斯巴甜 1.5~3 份。

[0012] 同时, 在本发明中我们还进一步公开了一种依帕列净口崩片的制备方法, 包括以下步骤:

(1) 将处方量的乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、阿斯巴甜以等量递加法直接混匀, 得混合物 A;

(2) 将处方量的依帕列净原料药以等量递加法均匀混入混合物 A 中，得混合物 B；

(3) 将硬脂酸镁加入混合物 B 中，混匀，压片。

[0013] 其中处方量的依帕列净占总量 22~28 份，乳糖 1~50 份，甘露醇 1~50 份，交联羧甲基纤维素钠 1~40 份，羧甲基淀粉钠 0.5~60 份，羟丙基纤维素 1~10 份，硬脂酸镁 0.01~5 份，阿斯巴甜 0.01~5 份。

[0014] 优选地，乳糖 15~45 份，甘露醇 10~30 份，交联羧甲基纤维素钠 15~24 份，羧甲基淀粉钠 5~30 份，羟丙基纤维素 3~5 份，硬脂酸镁 0.5~1 份，阿斯巴甜 1.5~3 份。

[0015] 进一步地，我们公开所述制备温度为 10℃~30℃，优选地，这一温度为 15~28℃。

[0016] 作为一种优选的压片方式，我们优选公开所述压片采用粉末直接压片法压片。

[0017] 本发明所公开的依帕列净口崩片表面形态光滑，可以在 40 秒内完全崩解，崩解物全部可以通过 80 目筛，同时本发明所公开的依帕列净口崩片在水 / 磷酸盐缓冲溶液中 5 分钟溶出度达到 90% 以上。相较于欧洲上市的依帕列净片其具有速崩、速溶、起效快等特点。

[0018] 本发明所公开的制备方法耗时短、工艺简单、工序少，无需特殊设备、特殊监控和特殊监护，适合于工业化生产。同时本发明所公开的制备方法劳动力成本低，产品品质高，工业化应用前景好。

[0019]

具体实施方式

[0020] 为进一步理解本发明，下面结合实施对本发明所公开的技术方案进行详细说明，本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

[0021] 以下实施例中所述实验方法，如无特殊说明，均为常规方法，所涉及试剂和材料，如无特殊说明，均为商业途径的市售产品。

[0022] 实施例 1：

原料处方：

依帕列净	25 g
甘露醇	25g
乳糖	42g
交联羧甲基纤维素钠	16 g
羧甲基淀粉钠	10g
羟丙基纤维素	4g
硬脂酸镁	0.785g
阿斯巴甜	2.215g
制成	100 片

制备工艺：将处方量乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素和阿斯巴甜以等量递加法混匀，再将处方量的依帕列净与上述已混匀的粉末以等量递加法混匀，最后加入处方量的硬脂酸镁混匀，确定片重和硬度，直接压片，即得依帕列净口崩片。整个制备工艺是在 20℃ 下完成。

[0023] 外观：本法所制备的依帕列净口崩片为类白色，表面形态光滑。

[0024] 崩解时限：取所制备的依帕列净口崩片 1 片，置于 2ml 纯水中，在 37℃ 条件下，40

秒全部崩解并通过 80 目筛。

[0025] 溶出度 :取本依帕列净口崩片 6 片以水为溶出介质,5 分钟的溶出度为 94.67%。另取本依帕列净口崩片 6 片以磷酸缓冲溶液为溶出介质(中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法),5 分钟的溶出度为 93.82%。

[0026] 实施例 2 :

原料处方 :

依帕列净	25 g
甘露醇	25g
乳糖	42g
交联羧甲基纤维素钠	15 g
羧甲基淀粉钠	11g
羟丙基纤维素	4g
硬脂酸镁	0.785g
阿斯巴甜	2.215g
制成	100 片

制备工艺 :将处方量乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素和阿斯巴甜以等量递加法混匀,再将处方量的依帕列净与上述已混匀的粉末以等量递加法混匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,确定片重和硬度,直接压片,即得依帕列净口崩片。整个制备工艺是在 20℃ 下完成。

[0027] 外观 :本法所制备的依帕列净口崩片为类白色,表面形态光滑。

[0028] 崩解时限 :取所制备的依帕列净口崩片 1 片,置于 2ml 纯水中,在 37℃ 条件下,40 秒全部崩解并通过 80 目筛。

[0029] 溶出度 :取本依帕列净口崩片 6 片以水为溶出介质,5 分钟的溶出度为 95.89%。另取本依帕列净口崩片 6 片以磷酸缓冲溶液为溶出介质(中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法),5 分钟的溶出度为 93.56%。

[0030] 实施例 3 :

原料处方 :

依帕列净	25 g
甘露醇	25g
乳糖	42g
交联羧甲基纤维素钠	17 g
羧甲基淀粉钠	9g
羟丙基纤维素	4g
硬脂酸镁	0.785g
阿斯巴甜	2.215g
制成	100 片

制备工艺 :将处方量乳糖、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素和阿斯巴甜以等量递加法混匀,再将处方量的依帕列净与上述已混匀的粉末以等量递加法混匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,确定片重和硬度,直接压片,即得依帕列净口崩片。

整个制备工艺是在 20℃ 下完成。

[0031] 外观：本法所制备的依帕列净口崩片为类白色，表面形态光滑。

[0032] 崩解时限：取所制备的依帕列净口崩片 1 片，置于 2ml 纯水中，在 37℃ 条件下，40 秒全部崩解并通过 80 目筛。

[0033] 溶出度：取本依帕列净口崩片 6 片以水为溶出介质，5 分钟的溶出度为 95.91%。另取本依帕列净口崩片 6 片以磷酸缓冲溶液为溶出介质（中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法），5 分钟的溶出度为 92.17%。

[0034] 实施例 4

依帕列净口崩片稳定性研究

(1) 试验样品：本发明实施例 1 制备的依帕列净口崩片（批号：140707）。

[0035] (2) 按照《化学药物稳定性研究技术指导原则》进行影响因素考察，供试样品分别在 60℃，RH95±5%，4500±500Lx 条件下放置 10 天，于 0, 5, 10 天取样品测定，与 0 天比较，结果见表 1。

[0036] 表 1 依帕列净口崩片稳定性考察结果

时间	性状	标示百分含量 (%)			溶出度 (%)			崩解时间 (s)		
		高温	高湿	光照	高温	高湿	光照	高温	高湿	光照
0 天	类白色	100.05	99.98	99.76	94.56	93.28	94.77	35	37	30
5 天	类白色	99.08	99.87	100.08	93.21	91.09	92.88	34	39	36
10 天	类白色	100.56	100.42	99.71	94.58	90.98	95.75	31	37	35

(3) 按照《化学药物稳定性研究技术指导原则》进行加速试验考察，供试样品按模拟上市包装于温度 40±2℃，相对湿度 RH75±5% 的恒温恒湿条件下放置，分别于 0, 1, 2, 3, 6 个月取样品检查，结果见表 2。

[0037] 表 2 依帕列净口崩片加速试验考察结果

时间	性状	标示百分含量 (%)	溶出度 (%)	崩解时间 (s)
0 个月	类白色	100.09	95.67	30
1 个月	类白色	100.01	94.39	34
2 个月	类白色	99.89	91.12	38
3 个月	类白色	100.13	93.13	33
6 个月	类白色	99.90	94.55	34

实施例 5

依帕列净口崩片与欧洲进口依帕列净片剂对血糖和体重的对比试验

取 50 只 wister 雄性大鼠，体重为 180-220g，按体重随机分为 5 组，每组 10 只，分为空白组，依帕列净口崩片低剂量、高剂量，依帕列净片剂低剂量、高剂量组，给药前大鼠禁食不禁水 16 h，按照 1.0ml/100g 体重，将空白组给予蒸馏水，给药组给予受试药品，在 30min, 60min 和 180min 于尾静脉采血，测定 Serum Glu 值，计算各组血糖平均值和标准差，并分别与空白组比较，进行 t 检验，同时观察大鼠的体重变化，结果见表 3、4。

[0038] 表 3 依帕列净口崩片与欧洲进口依帕列净片剂对正常大鼠血糖的影响 (X±D)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数量 (只)	血糖值 (mg/dl)		
			30min	60min	180min
空白对照组	/	10	71.38±2.15	71.10±2.38	70.15±3.46
依帕列净口崩片 (低剂量)	0.2mg/kg	10	56.87±3.16**	50.91±1.77**	47.18±3.51**
依帕列净口崩片 (高剂量)	0.4mg/kg	10	49.99±4.12**	50.91±4.11**	53.78±3.97**
依帕列净片 (低剂量)	0.2mg/kg	10	65.18±2.74**	51.37±4.12**	49.03±2.40**
依帕列净片 (高剂量)	0.4mg/kg	10	51.11±3.70**	53.28±2.94**	51.83±5.48**

注:与空白组比较 ** P < 0.01

表4 依帕列净口崩片与欧洲进口依帕列净片剂对正常大鼠体重的影响

组别	剂量 (mg/kg)	动物数量 (只)	平均体重 (g)		
			30min	60min	180min
空白对照组	/	10	215.3	214.9	209.2
依帕列净口崩片 (低剂量)	0.2mg/kg	10	198.7	199.6	191.9
依帕列净口崩片 (高剂量)	0.4mg/kg	10	189.7	180.2	183.9
依帕列净片 (低剂量)	0.2mg/kg	10	200.9	201.6	198.5
依帕列净片 (高剂量)	0.4mg/kg	10	200.8	199.0	187.9

结果:依帕列净口崩片和依帕列净片均能显著降低大鼠血糖值,与空白组比较具有极显著差异(P < 0.01),依帕列净口崩片和依帕列净片均能降低大鼠体重。