



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103251593 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 15

(21) 申请号 201310219926. 5

审查员 刘军政

(22) 申请日 2013. 06. 04

(73) 专利权人 杭州朱养心药业有限公司

地址 310011 浙江省杭州市拱墅区教工路  
601 号

(72) 发明人 沈如杰 李阅东 唐建飞 何海珍  
姚成娥 赵福斌 刘玉艳 刘秋敏  
马雯霞

(51) Int. Cl.

A61K 31/451 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 47/16 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

A61K 31/155 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101516347 A, 2009. 08. 26, 说明书第 12  
页实施例 2-3.

权利要求书2页 说明书16页

(54) 发明名称

瑞格列奈二甲双胍组合物

(57) 摘要

本发明涉及瑞格列奈二甲双胍组合物。具体地说, 本发明涉及一种药物组合物, 其中包含: 500 重量份的盐酸二甲双胍、0. 5 ~ 5 重量份的瑞格列奈和 10 ~ 200 重量份的药用辅料。其中所述药用辅料包括但不限于填充剂、崩解剂、粘合剂、碱性剂、润滑剂。本发明还涉及制备该药物组合物的方法。本发明药物组合物具有良好的药学性质。

1. 一种药物组合物,其中包含:500重量份的盐酸二甲双胍、0.5~5重量份的瑞格列奈、10~200重量份的药用辅料;所述药用辅料包括:填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂和碱性剂;所述碱性剂是精氨酸,并且瑞格列奈与精氨酸的摩尔比为1:1至1:5;

所述填充剂包括胶体二氧化硅以及任选的选自下列的一种或多种:糖粉、乳糖、玉米淀粉、微晶纤维素、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钙、山梨糖醇、甘露醇,相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,填充剂的量是15~150重量份;

所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素钠、波拉克林钾的一种或几种,相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,崩解剂的量是5~50重量份;

所述粘合剂选自聚维酮、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙甲纤维素中的一种或几种,相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,粘合剂的量是5~50重量份;

所述润滑剂选自硬脂酸镁、聚乙二醇4000-8000、微粉硅胶、滑石粉中的一种,相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,润滑剂的量是2~20重量份。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述药用辅料还包括增溶剂。

3. 根据权利要求1的药物组合物,其中相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,崩解剂的量是10~25重量份。

4. 根据权利要求1的药物组合物,其中相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,粘合剂的量是10~30重量份。

5. 根据权利要求1的药物组合物,其中相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,润滑剂的量是3~15重量份。

6. 根据权利要求1的药物组合物,其中相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,填充剂的量是25~125重量份。

7. 根据权利要求1的药物组合物,其中相对于每500重量份的盐酸二甲双胍而言,填充剂的量是50~100重量份。

8. 根据权利要求1的药物组合物,瑞格列奈与精氨酸的摩尔比为1:1.0至1:2.5。

9. 根据权利要求2的药物组合物,其中,所述增溶剂选自泊洛沙姆、吐温。

10. 根据权利要求1至9任一项的药物组合物,其为片剂或胶囊剂。

11. 根据权利要求10的药物组合物,其为片剂。

12. 根据权利要求11的药物组合物,所述片剂进一步地被包衣。

13. 根据权利要求12的药物组合物,所述包衣是包薄膜衣。

14. 制备权利要求2所述药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:

(a) 将各物料分别粉碎至制药上可接受的粒度;

(b) 制备颗粒I:将瑞格列奈与精氨酸、增溶剂、适量的粘合剂溶解于适量的水中制成溶液,将该溶液喷洒到适量的填充剂中,充分混合均匀,干燥至水分低于5%的颗粒,再将该干燥颗粒研磨成粒度小于80目的细粉,得颗粒I;

(c) 制备颗粒II:将盐酸二甲双胍、余量粘合剂、填充剂、和适量的润滑剂混合均匀,用水为润湿剂造粒,干燥,得颗粒II;

(d) 终混及制剂成型:将颗粒I、颗粒II、崩解剂、余量润滑剂和余量填充剂充分混合,得到的混合物为药物组合物;任选地将该药物组合物装入硬胶囊壳中或者压制成片剂,制

成胶囊剂或片剂的药物组合物。

## 瑞格列奈二甲双胍组合物

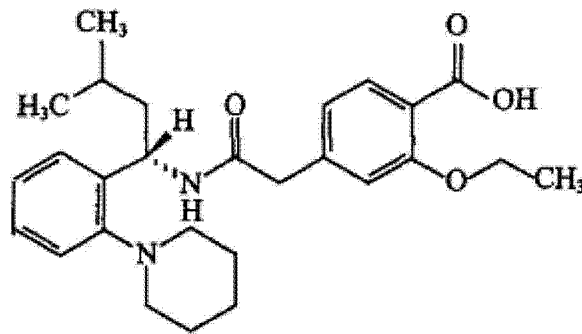
### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及到一种由瑞格列奈和二甲双胍作为活性成份的片剂药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 瑞格列奈(英文名 Repaglinide),其化学名称为:S(+)-2-乙氧基-4-[2-[(3-甲基-1-(2-(1-哌啶基)苯基)丁基)氨基]-2-氧代乙基}苯甲酸。分子式:C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>,分子量:452.59,其结构式如下:

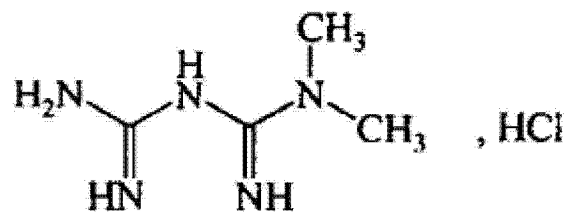
[0003]



[0004] 瑞格列奈为苯甲酸衍生物,非磺酰脲类促胰岛素分泌剂,是一种作用迅速的新型口服降糖药物,与胰岛D细胞膜外依赖ATP的钾离子通道上的36KDA蛋白特异性结合,使钾通道关闭,D细胞去极化,钙通道开放,钙离子内流,促进胰岛素分泌,其作用快于磺酰脲类,故餐后降血糖作用快。

[0005] 二甲双胍(Metformin),临床上常用其盐酸盐,即盐酸二甲双胍,化学名为1,1-二甲基双胍盐酸盐,其结构式如下:

[0006]



[0007] 二甲双胍是双胍类降血糖药物,是一种用于治疗非胰岛素依赖型(II型)糖尿病的常用药。因其能明显降低糖尿病患者的血糖,并可减少糖尿病相关的血管并发症的危险,减少糖耐量受损患者发展为糖尿病的发生率,且副作用较小,在2005年国际糖尿病联盟最新颁布的全球2型糖尿病治疗指南中,在糖尿病的预防和治疗中,二甲双胍的作用倍受重视。二甲双胍降糖药物作用机制包括:①促进周围组织细胞(肌肉等)对葡萄糖的利用;②抑制肝糖原异生作用,因此降低肝糖输出;③抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,与胰岛素作用不同,即本品无促使脂肪合成的作用,对正常人无明显降血糖作用,因此,一般不引起低血糖。二甲双胍可用于单纯饮食控制不满意的非胰岛素依赖型糖尿病人,尤其是肥胖者,用本类

药物不但有降血糖作用,还可能有减轻体重的作用。二甲双胍在欧洲和美国的销量分别占所有口服降糖药的 25% 和 28%。近 10 年来,医学界对二甲双胍的药理作用和它在临床治疗糖尿病中的一些优点逐渐有了新的认识,特别是它在改善胰岛素抵抗方面的作用,是磺脲类降糖药所没有的。因为其降糖作用不依赖于胰岛素,它是通过抑制肝脏的糖异生并促使外周胰岛素靶组织对葡萄糖的摄取利用,以改善机体的胰岛素敏感性。盐酸二甲双胍可以降低糖尿病人的高血糖,但当血糖正常时又不会使血糖再降低。因此,单独使用二甲双胍不会有低血糖反应。因此,二甲双胍现已成为轻、中度 2 型糖尿病患者,特别是肥胖患者的首选治疗药。有研究表明,二甲双胍能增加胰高血糖素样多肽 -1 (GLP-1) 的分泌, GLP-1 可促进 2 型糖尿病患者葡萄糖介导的胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,促进肝糖原合成和降低肝糖输出,改善 B 细胞功能,缓解高胰岛素血症。

[0008] 在顾鸣的文献(二甲双胍与瑞格列奈(诺和龙)联合应用体会 [J]. 中外健康文摘, 2008 年 08 月第 5 卷第 8 期)中认为,二甲双胍联用瑞格列奈即具有协同作用,又没有使低血糖、体重增加等副作用增加,肝肾功能亦无损害,因此是安全、有效及耐受性良好的联合治疗方案,值得推广。

[0009] FDA 批准诺和诺德公司 (Novo Nordisk) 的瑞格列奈 / 二甲双胍复方片 (PrandiMet) 上市,用于治疗 2 型糖尿病。该复方片剂的剂量规格为瑞格列奈 / 盐酸二甲双胍 1mg/500mg 和 2mg/500mg。该片剂是首个也是至今唯一获准上市的速度促分泌药瑞格列奈和胰岛素增敏剂盐酸二甲双胍的固定剂量制剂。该复方片剂 1mg/500mg 和 2mg/500mg 与相应剂量的瑞格列奈和盐酸二甲双胍单一药物制剂联用生物等效性相近。

[0010] 两药合用对 HbA1c、FPG 和 2hPG 的控制效果明显高于单用瑞格列奈或单用盐酸二甲双胍。瑞格列奈与二甲双胍合用有协同作用,对于口服其他降糖药疗效不佳的 2 型糖尿病患者,可选用两药合用。

[0011] CN101516347A(中国专利申请号 200780036006.2,诺沃-诺迪斯克)公开了一种包含二甲双胍和瑞格列奈的药物制剂。该发明涉及药物组合物,包括瑞格列奈,其结合二甲双胍或其盐,为单位剂型形式,其中瑞格列奈的预制剂在与二甲双胍或其盐混合之前具有与 pH 值无关的溶出特性和小于大约 25% 的相对湿度;和任选一种或多种可药用赋形剂,还涉及其制备方法。

[0012] CN101756971A(中国专利申请号 200810224002.3,德众万全)公开了一种含有盐酸二甲双胍和瑞格列奈的口服固体药物组合物,其含有药学上可接受载体,其制备工艺简单,有效解决了裂片,同时瑞格列奈含量均匀性、溶出度良好,用于 II 型糖尿病的治疗。此固体药物组合物,含有瑞格列奈和粒径 D90 为 10um-200um 的盐酸二甲双胍及药学上可接受的载体。

[0013] CN101822672A(中国专利申请号 200910105692.5,南方盈信)公开了一种以盐酸二甲双胍和瑞格列奈为活性成份的复方组合物及其制备方法和用途。该复方组合物是以盐酸二甲双胍和瑞格列奈为药用活性成分,以载体混合形成的药用组合物,并可制备成缓释片、缓释颗粒、缓释胶囊、普通片剂、胶囊;颗粒剂、分散片、咀嚼片、口腔崩解片、口含片、液体胶囊、软胶囊、滴丸等口服制剂。该复方组合物用于 I 型糖尿病或 II 型糖尿病(非胰岛素依赖性)患者的治疗,对控制血糖有协同作用。

[0014] CN102218064A(中国专利申请号 201110100196.8,海南锦瑞)涉及一种由瑞格列

奈和二甲双胍作为活性成份的药用组合物及其制备方法,该药用组合物包括 a) 药物活性成份瑞格列奈和二甲双胍和 b) 药用辅料;所述药物活性成份的重量份为瑞格列奈 0.1 ~ 10 份、二甲双胍 100 ~ 1500 份;所述的药用辅料为填充剂、崩解剂、粘合剂、矫味剂、润滑剂和溶胀性辅料;其中所述的瑞格列奈为瑞格列奈晶体。该发明采用粒径很小的瑞格列奈晶体与二甲双胍和药用辅料制备而成的药用组合物可实现同步释放的目的,而且由于该发明的瑞格列奈为粒径很小的晶体,溶解性得到了明显的改善,从而改善了溶出度,提高了生物利用度。

[0015] 但是由于瑞格列奈溶解度小,在水中的溶解度为 0.005mg/mL,而盐酸二甲双胍为水溶性药物,采用常规的工艺进行压片会导致如果盐酸二甲双胍释药速率合适,瑞格列奈就会释放不出来。而瑞格列奈释药速率合适的话,就会控制不住盐酸二甲双胍的释放,而导致盐酸二甲双胍的突释。为此,CN101843617A 将瑞格列奈、盐酸二甲双胍分别采用不同的骨架材料压制双层缓释片,得到两个药物均有合适释药速率的处方工艺,或者将瑞格列奈、盐酸二甲双胍分别采用不同的骨架材料分别压制小片,然后按照比例灌装胶囊,以解决难溶性药物瑞格列奈和水溶性药物盐酸二甲双胍同步缓释的问题。

[0016] 上述双层缓释片或分别压制小片的缺点在于其制备对设备要求过高,难以工业化生产,即使将产品推向市场,亦将造成患者需要支付高额治疗费用;而且双层缓释片在制备过程会导致片剂硬度过大,影响药物释放,上下双层片连接面则难以释放出药物。而且由于瑞格列奈在水中几乎不溶,造成药物体外溶出度差,导致其生物利用度低。

[0017] 由于包含瑞格列奈和二甲双胍的复方片剂中,两种活性成份的重量相差极大,对于低剂量的瑞格列奈的均匀性即含量均匀度而言是需要特别考虑的;另外瑞格列奈的溶解性差而二甲双胍溶解性非常好,二者在片剂的溶出性能上存在较大差异,由此可造成片剂服用后两种药物的起效时间不一致。上述问题都是本领域技术人员极其要关注的。本领域仍然期待有新的制备瑞格列奈和二甲双胍的复方片剂的方法,期待该方法制备的片剂具有一个或多个方面的良好性能。

## 发明内容

[0018] 本发明的目的在于提供一种新的制备瑞格列奈和二甲双胍的复方片剂的方法,期待该方法制备的片剂具有一个或多个方面的良好性能。本发明人已经出人意料地发现,使用特定的方法制备得到的包含瑞格列奈和二甲双胍的复方片剂具有令人鼓舞的优越性能。本发明因此发现而得以完成。

[0019] 为此,本发明第一方面提供了一种药物组合物,其中包含:盐酸二甲双胍、瑞格列奈以及药用辅料。

[0020] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中包含:500 重量份的盐酸二甲双胍、0.5 ~ 5 重量份的瑞格列奈和 10 ~ 200 重量份的药用辅料。

[0021] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中包含:500 重量份的盐酸二甲双胍、0.5 ~ 2.5 重量份的瑞格列奈和 20 ~ 150 重量份的药用辅料。

[0022] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中所述药用辅料包括但不限于填充剂、崩解剂、粘合剂、碱性剂、润滑剂。

[0023] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中所述药用辅料还包括增溶剂。

[0024] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的崩解剂的量是可以根据本领域技术人员在制备药物组合物特别是片剂时根据已有知识和经验容易确定的。例如崩解剂的量可以是占药用组合物总重量的 1% ~ 20%,例如占药用组合物总重量的 5% ~ 15%。或者,例如,相对于每 500 重量份的盐酸二甲双胍而言,崩解剂的量可以是 5 ~ 50 重量份,例如 10 ~ 25 重量份。

[0025] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的粘合剂的量是可以根据本领域技术人员在制备药物组合物特别是片剂时根据已有知识和经验容易确定的。例如粘合剂的量可以是占药用组合物总重量的 1% ~ 20%,例如占药用组合物总重量的 1% ~ 15%,例如占药用组合物总重量的 1% ~ 10%。例如粘合剂的量可以是占制粒总重量的 1% ~ 20%,例如占制粒总重量的 1% ~ 15%,例如占制粒总重量的 1% ~ 10%。或者,例如,相对于每 500 重量份的盐酸二甲双胍而言,粘合剂的量可以是 5 ~ 50 重量份,例如 10 ~ 30 重量份。

[0026] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的润滑剂的量是可以根据本领域技术人员在制备药物组合物特别是片剂时根据已有知识和经验容易确定的。例如润滑剂的量可以是占药用组合物总重量的 0.1% ~ 10%,例如占药用组合物总重量的 0.2% ~ 5%,例如占药用组合物总重量的 0.2% ~ 2.5%。或者,例如,相对于每 500 重量份的盐酸二甲双胍而言,润滑剂的量可以是 2 ~ 20 重量份,例如 3 ~ 15 重量份。

[0027] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的填充剂的量是可以根据本领域技术人员在制备药物组合物特别是片剂时根据已有知识和经验容易确定的,特别是可以根据制剂成型性的需要而容易确定的,例如根据片剂的大小、压片成型性等要素来确定。例如填充剂的量可以是占药用组合物总重量的 3% ~ 30%,例如占药用组合物总重量的 5% ~ 25%,例如占药用组合物总重量的 5% ~ 20%。或者,例如,相对于每 500 重量份的盐酸二甲双胍而言,填充剂的量可以是 15 ~ 150 重量份,例如 25 ~ 125 重量份,例如 50 ~ 100 重量份。

[0028] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述“碱性剂”代表药物配制中常用的碱性剂。适用于制备包含瑞格列奈药物组合物的碱性剂包括至少在所用剂量范围内在生理学上无害的,即可药用的许多无机或有机碱,如氢氧化钠溶液、氢氧化钾溶液、氨、磷酸叔钠 (tert-sodium phosphate)、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺 (即葡甲胺)、L-赖氨酸、精氨酸等。活性物质瑞格列奈与碱性剂的摩尔比优选为大约 1:1.0 至 1:10,例如大约 1:1.0 至 1:5,例如大约 1:1.0 至 1:2.5,即碱性剂的量是瑞格列奈量的 1 ~ 10 摩尔倍,例如 1 ~ 5 摩尔倍,例如 1 ~ 2.5 摩尔倍。但更加过量的碱在一些情况下也可能有利。已经发现,碱性剂对于促进瑞格列奈的溶出是有益的。

[0029] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述术语“增溶剂”代表药物配制中常用的增溶剂。适用于制备包含瑞格列奈药物组合物的增溶剂的实例包括泊洛沙姆、吐温。在一个实施方案中,所述的碱性剂泊洛沙姆是泊洛沙姆 188。增溶剂的性质以及所用比例在决定活性物质的溶出速率方面都是重要的。增溶剂的量是可以根据本领域技术人员在制备药物组合物特别是片剂时根据已有知识和经验容易确定的。例如,相对于每 1 重量份的瑞格列奈而言,增溶剂的量可以是 0.1 ~ 10 重量份,例如 0.1 ~ 5 重量份,例如 0.1 ~ 2.5 重量份,例如 0.1 ~ 0.5 重量份。

[0030] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的填充剂为糖粉、乳糖、可

压性淀粉、玉米淀粉、微晶纤维素、硫酸钙、磷酸钙、山梨糖醇、甘露醇、胶体二氧化硅中的一种或几种。

[0031] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的崩解剂为羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮或低取代羟丙基纤维素钠、波拉克林钾 (polacrillin potassium, 亦称为泼拉克林钾) 的一种或几种。

[0032] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的粘合剂为水、聚维酮、乙醇、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙甲纤维素中的一种或几种。当所述粘合剂为羟丙甲纤维素时,其为羟丙甲纤维素的醇溶液,优选 2.5% 的羟丙甲纤维素醇溶液。另外,在粘合剂为水的情况下,其实质上为制粒用的润湿剂,其在最终颗粒中被除去。

[0033] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的润滑剂为硬脂酸镁、聚乙二醇 4000-8000、微粉硅胶、滑石粉等中的一种。

[0034] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其中,所述的碱性剂选自葡甲胺、精氨酸。在一个实施方案中,所述的碱性剂是精氨酸。在一个实施方案中,所述的碱性剂是精氨酸,并且所述填充剂中包括胶体二氧化硅。

[0035] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为片剂或胶囊剂。

[0036] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为片剂。

[0037] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为片剂,并且其进一步地被包衣。在一个实施方案中,所述包衣是包薄膜衣。

[0038] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为单位剂量制剂。

[0039] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为单位剂量制剂,每个单位剂量制剂中瑞格列奈的量为 0.5 ~ 5.0mg,例如约为 0.5mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg。

[0040] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为单位剂量制剂,每个单位剂量制剂中盐酸二甲双胍的量为 100 ~ 1000mg,例如为 400 ~ 600mg,例如约为 400mg、500mg、600mg。

[0041] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为单位剂量制剂,每个单位剂量制剂中瑞格列奈的量为 0.5 ~ 5.0mg,每个单位剂量制剂中盐酸二甲双胍的量为 400 ~ 600mg。

[0042] 根据本发明第一方面任一项的药物组合物,其为单位剂量制剂,每个单位剂量制剂中瑞格列奈的量为 1mg 或 2mg,每个单位剂量制剂中盐酸二甲双胍的量为 500mg。

[0043] 进一步地,本发明第二方面提供了制备药物组合物例如本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0044] (a) 将各物料分别粉碎至制药上可接受的粒度(通常而言粒度小于 80 目);

[0045] (b) 制备颗粒 I:将瑞格列奈与碱性剂、增溶剂、适量的粘合剂(例如粘合剂的量可以是占制粒(即制备颗粒 I)总重量的 1% ~ 20%,例如占制粒总重量的 1% ~ 15%,例如占制粒总重量的 1% ~ 10%)溶解于适量的水中制成溶液(在发明中通常是达到饱和度的 1/4 ~ 3/4 的浓度为最优选,在本发明下面的试验中,如未特别说明,均制成 2/4 饱和程度的溶液),将该溶液喷洒到适量的填充剂(其重量例如是瑞格列奈的 5-50 倍,例如 5-25 倍,



例如 5-15 倍) 中, 充分混合均匀, 干燥至水分低于 5% (例如低于 2.5%, 特别是水分低于 2%) 的颗粒, 再将该干燥颗粒研磨成粒度小于 80 目 (例如小于 100 目) 的细粉, 得颗粒 I;

[0046] (c) 制备颗粒 II: 将盐酸二甲双胍、余量粘合剂、任选的填充剂 (其重量例如是盐酸二甲双胍重量的 0 ~ 20%, 例如 0 ~ 10%, 例如 0 ~ 5%)、和适量的润滑剂 (其重量例如是盐酸二甲双胍重量的 0 ~ 10%, 例如 0 ~ 5%, 例如 0 ~ 2.5%) 混合均匀, 用水为润湿剂造粒, 干燥, 得颗粒 II;

[0047] (d) 终混及制剂成型: 将颗粒 I、颗粒 II、崩解剂、余量润滑剂和余量填充剂充分混合, 得到的混合物为本发明的药物组合物; 任选地将该药物组合物装入硬胶囊壳中或者压制成片剂, 制成胶囊剂或片剂的药物组合物。

[0048] 根据本发明第二方面任一项的方法, 其中, 所述片剂进一步地被包衣。包衣材料是本领域技术人员公知的, 其特别地可以是商品化的, 例如可从市场上购得的商品名为 Opadry 的包衣材料。片剂包衣的量可根据衣材组成而容易确定, 例如使用 Opadry 包薄膜衣时, 包衣增重的量可以是 2-8%, 例如可以是 2 ~ 6%。

[0049] 根据本发明第二方面任一项的方法, 其中, 步骤 (b) 中所述填充剂是胶体二氧化硅。

[0050] 根据本发明第二方面任一项的方法, 其中, 步骤 (b) 中所述碱性剂是精氨酸。

[0051] 已经出人意料地发现使用精氨酸为碱性剂不但可以使复方药物组合物保持良好的溶出稳定性, 而且有助于保持制剂的化学稳定性, 这种现有技术完全没有教导的有益效果完全是出人意料的。在本发明中所用的精氨酸可以是符合中国药典 2010 年版二部第 1104 页记载的“精氨酸”的质量标准的产品。

[0052] 本发明的药物组合物其为联合单位剂量制剂, 其中优选含有大约 0.25 毫克至大约 5 毫克瑞格列奈和大约 200 毫克至大约 1200 毫克二甲双胍或其盐例如盐酸盐。更优选地, 该联合单位剂量制剂含有大约 0.5 毫克至大约 2.0 毫克瑞格列奈和大约 500 毫克至大约 1000 毫克二甲双胍或其盐例如盐酸盐。

[0053] 此外, 本发明的制剂表现出与独立出售的产品基本类似的溶出特性。

[0054] 本发明的单位剂量制剂的溶出特性可以在模拟胃液中和在 pH 范围为 1-7.5 的几种水溶液中测量。可以使用桨法 (USP 中的装置 2, Ph. Eur. 中的装置 1)。瑞格列奈的溶解是强烈依赖 pH 值的。

[0055] 本发明的单位剂量制剂包含瑞格列奈预制剂、二甲双胍颗粒、填料、崩解剂和润滑剂。

[0056] 在本发明的另一方面中, 提供了治疗或预防需要这类治疗或预防的患者的高血糖症、2 型糖尿病、糖耐量受损、1 型糖尿病、肥胖症、高血压、X 综合征、血脂异常、认知障碍、动脉硬化症、心肌梗塞、冠心病和其它心血管障碍、中风、肠炎综合征、消化不良和胃溃疡的方法, 包括对该患者施用本发明的单位剂型制剂。

[0057] 在本发明的另一方面中, 提供了延缓或预防需要这类治疗的患者的 2 型糖尿病的疾病进展的方法, 包括对该患者施用本发明的单位剂型制剂。

[0058] 在本发明的另一方面中, 提供了在需要这类治疗的患者中减少食物摄取、降低  $\beta$ -细胞凋亡、提高  $\beta$ -细胞功能和  $\beta$ -细胞质量 (mass), 和 / 或恢复对  $\beta$ -细胞的葡萄糖敏感性的方法, 包括对该患者施用本发明的单位剂型制剂。

[0059] 用本发明的单位剂型制剂治疗也可以与例如选自抗糖尿病药、抗肥胖症药、食欲调节剂、抗高血压药、治疗和 / 或预防由糖尿病引起或与糖尿病有关的并发症的药剂和治疗和 / 或预防由肥胖症引起或与肥胖症有关的并发症和失调症的药剂的第二或更多的药物活性物质结合。

[0060] 在一个实施方案中,本发明的单位剂型制剂用于制备高血糖症、2 型糖尿病、糖耐量受损、1 型糖尿病、肥胖症、高血压、X 综合征、血脂异常、认知障碍、动脉硬化症、心肌梗塞、中风、冠心病和其它心血管障碍、肠炎综合征、消化不良和胃溃疡的治疗或预防药物。

[0061] 在另一实施方案中,本发明的单位剂型制剂用于制备延缓或预防 2 型糖尿病的疾病进展用的药物。

[0062] 本文所用的术语“疾病治疗”是指已经发生该疾病、症状或失调症的患者管理和护理。治疗目的是对抗该疾病、症状或失调症。治疗包括施用活性化合物以消除或控制该疾病、症状或失调症,以及减轻与该疾病、症状或失调症有关的症状或并发症。

[0063] 本文所用的术语“疾病预防”是指在该疾病的临床发作之前对有发生该疾病的危险的个体的管理和护理。预防目的是对抗该疾病、症状或失调症的发展并包括施用活性化合物以预防或延缓症状或并发症的发作和预防或延缓相关疾病、症状或失调症的发展。

[0064] 本发明任一方面或该任一方面的任一实施方案所具有的任一技术特征同样适用其它任一实施方案或其它任一方面的任一实施方案,只要它们不会相互矛盾,当然在相互之间适用时,必要的话可对相应特征作适当修饰。下面对本发明的各个方面和特点作进一步的描述。

[0065] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0066] 本发明活性成分之一瑞格列奈在水中几乎不溶,在水中的溶解度仅为 0.005mg/mL,不仅造成药物体外溶出度差,导致其生物利用度低,而且由于二甲双胍为水溶性药物,因此采用常规的工艺进行压片会导致如果二甲双胍释药速率合适,瑞格列奈就会释放不出来。而瑞格列奈释药速率合适的话,就会控制不住二甲双胍的释放,而导致盐酸二甲双胍的突释。现有技术采用改进工艺的方法来解决上述问题,如 CN101843617A 采用将瑞格列奈、盐酸二甲双胍分别采用不同的骨架材料压制成双层缓释片成分别压制成小片的方法。但该方法对设备要求过高,难以工业化生产,且双层缓释片在制备过程会导致片剂硬度过大,影响药物释放,上下双层片连接面则难以释放出药物。

[0067] 药物在体内吸收速度常常由溶解的快慢而决定,固体制剂中的药物在被吸收前,必须经过崩解和溶解然后转为溶液的过程,如果药物不易从制剂中释放出来或药物的溶解速度极为缓慢,则该制剂中药物的吸收速度或程度就有可能存在问题,另一方面,某些药理作用剧烈,安全指数小,吸收迅速的药物如果溶出速度太快,可能产生明显的不良反应,维持药效的时间也将缩短,在这种情况下,制剂中药物的溶出速率应予以控制。本发明中,瑞格列奈几乎不溶于水,而二甲双胍溶于水,因此采用普通的瑞格列奈与二甲双胍和药用辅料制成普通的片剂会存在如果二甲双胍溶出速度合适,瑞格列奈就不易从复方制剂中释放

出来；而瑞格列奈溶出速度合适的话，二甲双胍就会溶出速度太快。本发明发现使用本发明配方制成的片剂，两种活性药物在酸性和中性溶出介质中均有良好的溶出性能，并且均具有良好的溶出稳定性；此外，本发明方法简单，不需要用到例如喷雾干燥的复杂设备（这种复杂设备对于药物损失是非常明显的，例如本发明方法步骤（b）制备颗粒 I，其活性成分瑞格列奈的收率（即颗粒 I 中瑞格列奈的量除以瑞格列奈投料量所得百分数）达 95% 以上，显示药物损失量比较少；然而参照 CN101516347A（中国专利申请号 200780036006.2，诺沃-诺迪斯克）实施例 3 的方法制备实施例 2 中所述的“瑞格列奈研碎物”，瑞格列奈的收率仅为 76%，显示有较大量的活性成分因制备工艺而损失）。

[0068] 在本发明一些实例中，瑞格列奈与所述碱性剂和所述作为填充剂的胶体二氧化硅一起制制备颗粒。

[0069] 在本发明一些实例中，对所得复方片剂进行包衣。包衣用的包衣材料为薄膜包衣材料欧巴代，1000 片本发明的复方瑞格列奈 / 二甲双胍片（含盐酸二甲双胍约 500mg）约用 5.5g 欧巴代包衣粉（Opadry）。

[0070] 具体地说，包衣工艺包括薄膜衣溶液的配制和包衣两个步骤，这两个步骤其工艺如下：

[0071] 薄膜衣溶液的配制：称取处方量的纯化水置搅拌罐中，开启搅拌使液面刚刚形成漩涡，将处方量的欧巴代粉末匀速加入至漩涡中，加料完毕后，调整搅拌速度使漩涡刚刚消失，继续搅拌 45 分钟，备用。

[0072] 包衣：取素芯片置包衣锅内，开启压缩空气，启动包衣机，使包衣锅缓慢转动，预热片芯至约 40℃ 时，打开喷枪，将包衣液喷雾喷至转动的片芯上，喷雾同时用缓和的热风进行干燥，至包衣液喷雾完毕，继续吹热风使包衣溶剂挥发干。

[0073] 本发明所制备的一种由瑞格列奈和二甲双胍作为活性成份的药用组合物和所述制备方法具有如下一种或多种优点：(1) 处方合理，所用辅料安全可靠，大大提高了患者的用药安全；(2) 所制得片芯外观好，同时具有更优良的溶出性能；(3) 质量稳定，不易分解变质，也不会因运输颠簸而对药片产生破坏；(4) 所述组合物可快速崩解并迅速分散，使得药物均匀分散，消化道局部药物浓度不至于过高，从而避免了因局部药物浓度过高引起的刺激；(5) 本发明所提供的药用组合物可实现同步释放的目的，体外溶出优良，其生物利用度高。

### 具体实施方式

[0074] 下面通过具体的实施例 / 实验例进一步说明本发明，但是，应当理解为，这些实施例和实验例仅仅是用于更详细具体地说明之用，而不应理解为用于以任何形式限制本发明。

[0075] 本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和 / 或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的，但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。本领域技术人员清楚，在下文中，如果未特别说明，本发明所用材料和操作方法是本领域公知的。

[0076] 在本发明下文制备片剂时，每片中包含盐酸二甲双胍的量为 500mg；而瑞格列奈的量可容易地通过在本发明第二方面步骤（d）中进行两种颗粒混合时，调整颗粒 I 的量以

使每片中瑞格列奈的量调整为 1mg 或 2mg；下文实例中如无特别说明，每片中包含瑞格列奈的量调整为 2mg。此外，每批料投料中包括的盐酸二甲双胍的量为 500g，即每批料投料量为制备 1000 片的量，尽管下面实例中列明配方时以每片中各组分的量表示。

[0077] 在下文进行化学测试时，例如对制备的组合物中二甲双胍或瑞格列奈的含量、溶出度、有关物质检查时，可以使用该两个品种单方制剂的检测方法，例如对于二甲双胍可以使用 2010 年版中国药典二部收载的盐酸二甲双胍原料和制剂的方法进行，对于瑞格列奈可以使用 2010 年版中国药典二部收载的瑞格列奈原料和制剂的方法进行。这些方法适用于复方片剂而不致于其中一组分影响另一组分的测定（在测定某活性组分的有关物质时扣除另一活性物质产生的色谱峰），例如使用瑞格列奈有关物质测定测定有关物质时不会因二甲双胍的存在而测定方法受到影响。

[0078] 实施例部分：制备包含二甲双胍和瑞格列奈的药物组合物

[0079] 实施例 1：制备药物组合物

[0080] 配方：

	成分	量/mg		
[0081]	颗粒 I	瑞格列奈	2	活性剂
		泊洛沙姆 188	0.6	增溶剂
		聚维酮 K25	0.6	粘合剂
		精氨酸	1.5	碱性剂
		胶体二氧化硅	19.3	填充剂
[0081]	颗粒 II	盐酸二甲双胍	500	活性剂
		聚维酮 K25	20	粘合剂
		山梨糖醇	10	填充剂
		聚乙二醇 6000	5	润滑剂
[0081]	终混颗粒	颗粒 I	24	
		颗粒 II	535	
		微晶纤维素	40	填充剂
		波拉克林钾	18.8	崩解剂
		硬脂酸镁	3.2	润滑剂
	片剂包衣	Opadry	15	包衣材料

[0082] 上表中，精氨酸的量是瑞格列奈的 1.95 摩尔倍（下面计算二者相对量时均以摩尔倍表示）。

[0083] 制法：

[0084] (a) 将各物料分别粉碎至制药上可接受的粒度（粒度小于 80 目）；

[0085] (b) 制备颗粒 I :将瑞格列奈与碱性剂、增溶剂、粘合剂溶解于适量的水中制成 2/4 饱和程度的溶液,将该溶液喷洒(出口处经改装的注射器,向外挤压时溶液可从中喷出)到填充剂中,充分混合均匀,干燥至水分低于 2% 的颗粒,再将该干燥颗粒研磨成粒度小于 80 目的细粉,得颗粒 I(该工艺中颗粒 I 的瑞格列奈收率为 96.7%) ;

[0086] (c) 制备颗粒 II :将盐酸二甲双胍、粘合剂、填充剂、和润滑剂混合均匀,用水为润湿剂造粒,干燥至水分低于 2%,得颗粒 II ;

[0087] (d) 终混及制剂成型 :将颗粒 I、颗粒 II、崩解剂、润滑剂和填充剂充分混合,得到的混合物为本发明的药物组合物。该组合物 1/3 以粉末 / 颗粒直接装入硬明胶胶囊中,每粒含盐酸二甲双胍 500mg ;另外 2/3 压制成片剂,每片含盐酸二甲双胍 500mg ;该片剂记为 Ex1,用铝塑复合膜袋密封包装,即得呈片剂的本发明药物组合物(素片),其用于下文的试验考察。

[0088] (e) 进一步地,将步骤(d) 所得部分片剂用 Opadry 包衣,每片包裹衣材 15mg(增重约 2.42%),得到呈薄膜衣片的本发明药物组合物。

[0089] 补充实施例 1 :参考上述实施例 1 的配方和方法,不同的是将其中精氨酸的量进行调节,分别是瑞格列奈的 0、0.2、0.5、0.75、1.0、1.5、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、12.0、或 20.0 摩尔倍,得到的素片分别记为 Ex101、Ex102、Ex103、Ex104、Ex105、Ex106、Ex107、Ex108、Ex109、Ex110、Ex111、Ex112、Ex113、Ex114,分别用铝塑复合膜袋密封包装。

[0090] 补充实施例 2 :参考上述实施例 1 的配方和方法,不同的是将其中胶体二氧化硅的量进行调节,分别是瑞格列奈的 0、1、2.5、5、7.5、12.5、15、20、30、50 重量倍,得到的素片分别记为 Ex121、Ex122、Ex123、Ex124、Ex125、Ex126、Ex127、Ex128、Ex129 以及 Ex130,分别用铝塑复合膜袋密封包装。

[0091] 补充实施例 3 :参考上述实施例 1 的配方和方法,不同的是将其中精氨酸替换为葡甲胺,并且其量分别是瑞格列奈的 0.5、1.0、2.0、5.0、10.0 摩尔倍,得到的素片分别记为 Ex131、Ex132、Ex133、Ex134、Ex135,分别用铝塑复合膜袋密封包装。

[0092] 补充实施例 4 :参考上述实施例 1 的配方和方法,不同的是将其中精氨酸替换为 L- 赖氨酸,并且其量分别是瑞格列奈的 0.5、1.0、2.0、5.0、10.0 摩尔倍,得到的素片分别记为 Ex136、Ex137、Ex138、Ex139、Ex140,分别用铝塑复合膜袋密封包装。

[0093] 补充实施例 5 :参考上述实施例 1 的配方和方法,不同的是将其中胶体二氧化硅分别替换为等量的 :磷酸钙、微晶纤维素、硫酸钙、羧甲基淀粉钠、或可压性淀粉,得到的素片分别记为 Ex141、Ex142、Ex143、Ex144、Ex145,分别用铝塑复合膜袋密封包装。

[0094] 参照 CN101516347A(中国专利申请号 200780036006.2,诺沃-诺迪斯克)说明书实施例 2 的配方和实施例 3 的制法,得到的素片记为 Ex151,用铝塑复合膜袋密封包装(使用喷雾干燥法制备“瑞格列奈研碎物”时瑞格列奈收率为 76.2%)。

[0095] 参照 CN101756971A(中国专利申请号 200810224002.3,德众万全)实施例 2 的配方和制法,得到的素片记为 Ex152,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0096] 参照 CN102218064A(中国专利申请号 201110100196.8,海南锦瑞)说明书制剂实施例 5 的配方和制法,并用其中实施例 4 方法制得的瑞格列奈为原料,得到的素片记为 Ex153,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0097] 参照 CN102319245A(中国专利申请号 201110190175.X)说明书实施例 1 的配方和

方法,得到的素片记为 Ex154,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0098] 参照 CN103070864A(中国专利申请号 201210518601.2)说明书实施例 3 的配方和方法,得到的素片记为 Ex155,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0099] 实施例 201:制备本发明药物组合物

[0100] 参考上述实施例 1 的配方和方法,不同的是在“(d)终混及制剂成型”时,颗粒 I 的量减半,改为 12mg,制成含瑞格列奈 1mg/ 盐酸二甲双胍 500mg 的片剂,得到的素片记为 Ex201,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0101] 实施例 202:制备本发明药物组合物

[0102] 配方:

[0103]

	成分	量/mg
颗粒 I	瑞格列奈	0.5
	吐温 80	0.5
	聚维酮 K30	0.5
	精氨酸	0.5
	胶体二氧化硅	20
颗粒 II	盐酸二甲双胍	500
	羟丙甲纤维素(粘合剂)	15
	微晶纤维素	10
	硬脂酸镁	5
终混颗粒	颗粒 I	全量(即以上包含 0.5mg 瑞格列奈的颗粒 I, 下面“全量”均有类似含义)
	颗粒 II	全量
	玉米淀粉	40
	波拉克林钾	20
	聚乙二醇 6000	3.2

[0104] 参考上述实施例 1 的方法,得到的素片记为 Ex202,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0105] 实施例 203:制备本发明药物组合物

[0106] 配方:

	成分	量/mg	
[0107]	颗粒 I	瑞格列奈	5
		吐温 80	1
		聚维酮 K30	0.5
		精氨酸	5
		胶体二氧化硅	20
[0107]	颗粒 II	盐酸二甲双胍	500
		羟丙甲纤维素	10
		可压性淀粉	10
		硬脂酸镁	0
[0107]	终混颗粒	颗粒 I	全量
		颗粒 II	全量
		微晶纤维素	20
		波拉克林钾	10
		滑石粉	3

[0108] 参考上述实施例 1 的方法,得到的素片记为 Ex203,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0109] 实施例 204:制备本发明药物组合物

[0110] 配方:

	成分	量/mg	
[0111]	颗粒 I	瑞格列奈	2.5
		吐温 80	0.2
		聚维酮 K30	0.5
		精氨酸	2
		胶体二氧化硅	20
[0111]	颗粒 II	盐酸二甲双胍	500
		羟丙甲纤维素	30

[0112]		蔗糖淀粉	20
		硬脂酸镁	5
	终混颗粒	颗粒 I	全量
		颗粒 II	全量
		微晶纤维素	60
		波拉克林钾	25
		滑石粉	10

[0113] 参考上述实施例 1 的方法,得到的素片记为 Ex204,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0114] 实施例 205:制备本发明药物组合物

[0115] 配方同实施例 1,但制备方法参照 CN103070864A 说明书至段的方法进行,得到的素片记为 Ex205,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0116] 实施例 206:制备本发明药物组合物

[0117] 配方同实施例 1,但制备方法参照 CN102319245A 说明书实施例 1 的方法进行,得到的素片记为 Ex206,用铝塑复合膜袋密封包装。

[0118] 试验例部分:对上文实施例部分制备得到的包含二甲双胍和瑞格列奈的片剂药物组合物进行药理学性能检测

[0119] 试验例 1:药物组合物的性能考察——溶出度试验

[0120] 1、酸性介质中的溶出度考察:取以上各实施例制备得到的包含两种组分的片剂药物组合物,照中国药典 2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法中的第二法(浆法)进行。溶出介质为 0.1mol/L 的盐酸溶液 900ml,转速 50rpm,于 20 分钟取样测定其中两种组合的溶出度。

[0121] 2、中性介质中的溶出度考察:取以上各实施例制备得到的包含两种组分的片剂药物组合物,照中国药典 2010 年版二部附录 XC 溶出度测定法中的第二法(浆法)进行。溶出介质为 0.2mol/L 的磷酸二氢钾溶液(磷酸或氢氧化钾调节 pH 至 6.8)900ml,转速 50rpm,于 20 分钟取样测定其中两种组合的溶出度。

[0122] 3、结果:上文实施例部分制备得到的全部片剂,在酸性和中性两种介质中,二甲双胍的溶出度均在 94 ~ 102% 范围内,显示二甲双胍具有良好的溶出性能。例如 Ex1 片剂在酸性和中性两种介质中二甲双胍的溶出度分别为 98.3% 和 97.6%。

[0123] 上文实施例部分制备得到的全部片剂,在酸性和中性两种介质中,瑞格列奈的溶出度均在 75 ~ 98% 范围内,显示瑞格列奈具有良好的溶出性能(2010 年版药典瑞格列奈片品种 45min 的溶出限定为 75%)。特别是 Ex1、Ex105、Ex106、Ex107、Ex108、Ex109、Ex110、Ex124、Ex125、Ex126、Ex127、Ex201、Ex202、Ex203、Ex204、Ex205、Ex206 这些具有本发明特征的组合物,在酸性和中性两种介质中,瑞格列奈的溶出度均在 89 ~ 98% 范围内。例如 Ex1 片剂在酸性和中性两种介质中二甲双胍的溶出度分别为 94.2% 和 92.7%。

[0124] 试验例 2:药物组合物的性能考察——溶出性能稳定性考察

[0125] 加速试验方法:将上文实施例部分制备得到的全部片剂,用铝塑复合膜袋密封包



装,置于 45° C 条件下放置 5 月(在下面可简称“45° C-5 月”、“5 月”、“高温处置”或“高温处置 5 月”),测定各试样在此高温处置后的溶出度(溶出度测定方法参见试验例 1),并与相应试样在 0 月时的溶出度进行比较,用下式计算可用于表征片剂溶出性能稳定性的溶出度变化百分数:

[0126]

$$\text{溶出度变化百分数(\%)} = \frac{\text{5 月溶出度}}{\text{0 月溶出度}} \times 100\%$$

[0127] 溶出度变化百分数越接近于 100% 表明样品经高温处置 5 月后溶出度性能的稳定性越好。

[0128] 结果显示,上文实施例部分制备得到的全部片剂,在酸性和中性两种介质中,二甲双胍的溶出度变化百分数均在 94 ~ 105% 范围内,显示二甲双胍具有良好的溶出稳定性。例如 Ex1 片剂在酸性和中性两种介质中二甲双胍的溶出度变化百分数分别为 99.2% 和 100.7%。

[0129] 上文实施例部分制备得到的全部片剂,在酸性和中性两种介质中,瑞格列奈的溶出度变化百分数显示出不同的变化情况。对于 Ex1、Ex105、Ex106、Ex107、Ex108、Ex109、Ex110、Ex124、Ex125、Ex126、Ex127、Ex201、Ex202、Ex203、Ex204、Ex205、Ex206,它们在酸性介质中的溶出度变化百分数均在 95 ~ 102% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 95 ~ 101% 范围内,显示这些试样均具有良好的溶出度性能稳定性,例如 Ex1 片剂在酸性和中性两种介质中瑞格列奈的溶出度变化百分数分别为 99.4% 和 98.2%。

[0130] 对于 Ex101、Ex102、Ex103、Ex104 这些试样,它们在酸性介质中的溶出度变化百分数均在 71 ~ 85% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 67 ~ 81% 范围内,显示这些试样在两种介质中的溶出度均有不良的稳定性。对于 Ex111、Ex112、Ex113、Ex114 这些试样,它们在酸性介质中的溶出度变化百分数均在 93 ~ 99% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 69 ~ 83% 范围内,显示这些试样在酸性介质中的溶出度稳定性良好,但在当精氨酸用量过大后,在中性介质中的溶出度稳定性不能令人满意,表明在本发明组合物中精氨酸的量具有特定的选择范围。

[0131] 对于 Ex121、Ex122、Ex123 这些试样,它们在酸性介质中的溶出度变化百分数均在 71 ~ 85% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 68 ~ 83% 范围内,显示这些试样在两种介质中的溶出度均有不良的稳定性。对于 Ex128、Ex129、Ex130 这些试样,它们在酸性介质中的溶出度变化百分数均在 70 ~ 81% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 88 ~ 95% 范围内,显示这些试样在酸性介质中的溶出度稳定性差,但在当胶体二氧化硅用量过大后,在酸性介质中的溶出度稳定性不能令人满意,表明在本发明组合物中胶体二氧化硅的量具有特定的选择范围。

[0132] 对于 Ex131、Ex132、Ex133、Ex134、Ex135、Ex136、Ex137、Ex138、Ex139、Ex140 这些试样,它们在酸性介质中的溶出度变化百分数均在 70 ~ 85% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 87 ~ 95% 范围内,显示这些试样在酸性介质中的溶出度稳定性差。表明不使用精氨酸而改用其它碱性剂不能保证片剂在酸性和中性介质中的溶出性能稳定。

[0133] 对于 Ex141、Ex142、Ex143、Ex144、Ex145 这些不使用胶体二氧化硅的试样,它们在

酸性介质中的溶出度变化百分数均在 73 ~ 82% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 70 ~ 83% 范围内,显示这些试样在两种介质中的溶出度均有不良的稳定性。

[0134] 对于 Ex151、Ex152、Ex153、Ex154、Ex155 这些不具有本发明特征的试样,它们在酸性介质中的溶出度变化百分数均在 73 ~ 87% 范围内,它们在中性介质中的溶出度变化百分数均在 68 ~ 85% 范围内,显示这些试样在两种介质中的溶出度均有不良的稳定性。

[0135] 试验例 3:药物组合物的性能考察——左旋异构体含量检查

[0136] 取以上各实施例制备得到的包含两种组分的片剂药物组合物,照以下瑞格列奈左旋异构体测定方法,测定本发明上文各实施例制备得到的片剂药物组合物中瑞格列奈左旋异构体的含量。药典中的单方片剂规定瑞格列奈左旋异构体含量应当小于 1.0% (相对于其中的瑞格列奈量而言)。

[0137] 经测定,上述各实施例制备得到的包含两种组分的片剂药物组合物,结果显示左旋异构体含量均在 0.11 ~ 0.35% 范围内,例如 Ex1 的总有关物质为 0.15%。

[0138] 左旋异构体测定方法:取本品细粉适量(约相当于瑞格列奈 10mg,如果是原料药则直接称取,如果是组合物可称含有瑞格列奈约 10mg 的物料),置 50ml 量瓶中,加甲醇 15ml 使瑞格列奈溶解,用水稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液;精密量取 1ml,置 100ml 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液;另取消旋瑞格列奈对照品适量,加甲醇溶解并稀释制成每 1ml 中含 0.1mg 的溶液,作为消旋对照品溶液;

[0139] 照高效液相色谱法(中国药典二部附录 V D) 试验,采用手性色谱柱(填料为  $\alpha$  1- 酸性糖蛋白,100mm $\times$ 4.0mm $\times$ 5  $\mu$ m),以磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 2.72g,加水 800ml 使溶解,用氢氧化钠试液调节 pH 值至 7.0,加水稀释至 1000ml,摇匀)为流动相 A,乙腈为流动相 B,检测波长为 240nm;按下表程序进行梯度洗脱:

[0140]

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	90	10
5	75	25
10	75	25

[0141] 取对照品溶液 20  $\mu$  l,注入液相色谱仪,记录色谱图,出峰顺序依次为瑞格列奈峰与左旋异构体峰,其分离度应符合要求,理论板数按瑞格列奈峰计算不低于 2000;取对照溶液 20  $\mu$  l 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使瑞格列奈色谱峰的峰高约为满量程的 25%,再精密量取供试品溶液与对照溶液各 20  $\mu$  l 分别注入液相色谱仪,记录色谱图;计算供试品溶液的色谱图左旋异构体相对于瑞格列奈的百分含量(可简称为左旋异构体含量(%),当左旋异构体峰面积与对照溶液主峰面积相等时,该百分含量为 1.0%)。

[0142] 试验例 4:药物组合物的性能考察——有关物质稳定性考察

[0143] 加速试验方法:将上文实施例部分制备得到的全部片剂,用铝塑复合膜袋密封包装,置于 45 $^{\circ}$  C 条件下放置 5 月(在下面可简称“45 $^{\circ}$  C-5 月”、“5 月”、“高温处置”或“高温处置 5 月”),测定各试样在此高温处置后的左旋异构体含量,并与相应试样在 0 月时的左旋异构体含量进行比较,用下式计算可用于表征片剂化学性能稳定性的左旋异构体含量变

化百分数：

[0144]

$$\text{左旋异构体含量变化百分数(\%)} = \frac{\text{5 月左旋异构体含量}}{\text{0 月左旋异构体含量}} \times 100\%$$

[0145] 左旋异构体含量变化百分数越接近于 100% 表明样品经高温处置 5 月后化学性能的稳定性越好。

[0146] 上文实施例部分制备得到的全部片剂,瑞格列奈左旋异构体含量变化百分数显示出不同的变化情况。对于 Ex1、Ex105、Ex106、Ex107、Ex108、Ex109、Ex110、Ex124、Ex125、Ex126、Ex127、Ex201、Ex202、Ex203、Ex204、Ex205、Ex206,它们的瑞格列奈左旋异构体含量变化百分数均在 98 ~ 117% 范围内,例如 Ex1 的瑞格列奈左旋异构体含量变化百分数为 109%,显示这些试样相对于 0 月时在经高温处理 5 个月后瑞格列奈左旋异构体杂质没有明显增加。

[0147] 对于 Ex101、Ex102、Ex103、Ex104 这些试样,它们的瑞格列奈左旋异构体含量变化百分数均在 205 ~ 260% 范围内,且精氨酸用量越少变化百分数越大。对于 Ex111、Ex112、Ex113、Ex114 这些试样,它们的瑞格列奈左旋异构体含量变化百分数均在 190 ~ 245% 范围内,且精氨酸用量越大变化百分数越大。对于 Ex131、Ex132、Ex133、Ex134、Ex135 以及 Ex136、Ex137、Ex138、Ex139、Ex140 这些不使用精氨酸的试样,它们的瑞格列奈左旋异构体含量变化百分数均在 170 ~ 240% 范围内。对于 Ex151、Ex152、Ex153、Ex154、Ex155 这些不使用精氨酸的试样,它们的瑞格列奈左旋异构体含量变化百分数均在 175 ~ 240% 范围内。可见,包含适量精氨酸的片剂对于片剂的化学稳定性特别是瑞格列奈的化学稳定性是有益的。

[0148] 试验例 5:药物组合物的性能考察——片剂中瑞格列奈的含量均匀度

[0149] 参考 2010 年版中国药典二部收录的瑞格列奈片中的含量均匀度测定法,测定 Ex1、Ex105、Ex106、Ex107、Ex108、Ex109、Ex110、Ex124、Ex125、Ex126、Ex127、Ex201、Ex202、Ex203、Ex204、Ex205、Ex206 这些片剂中瑞格列奈的含量均匀度,结果显示这些样品的 A+1.80S 值均小于 12.0 (药典规定应当  $A+1.80S \leq 15.0$ ),例如 Ex1 的  $A+1.80S=8.3$ 。表明本发明使用较简单的方法获得了良好的片剂含量均匀度。