



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105769782 A

(43) 申请公布日 2016. 07. 20

(21) 申请号 201410810900. 2

A61P 9/12(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 12. 23

(71) 申请人 中美华世通生物医药科技(武汉)有限公司

地址 430075 湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道 666 号光谷生物城 B3-4

(72) 发明人 金晶 钱丽娜 周晓星 刘大鹏  
程稳 项斌

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/7048(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 3/04(2006. 01)

权利要求书2页 说明书22页 附图3页

(54) 发明名称

恩格列净片及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种恩格列净片及其制备方法和用途,所述恩格列净片包括:包含第一组分和第二组分,其中,所述第一组分为选自恩格列净、其可药用盐和其溶剂合物中的至少一种,所述第二组分为微晶纤维素。本发明通过控制微晶纤维素在一个合理的范围内,使恩格列净在 0. 1N 盐酸、水等介质中能更好溶出,提高其生物利用度和稳定性。而且本发明的恩格列净片剂处方和制备工艺简单易行,节约了生产成本,并提高了制剂产品质量和治疗效果。

1. 一种恩格列净片,其特征在于,包含第一组分和第二组分,其中,  
所述第一组分为选自恩格列净、其可药用盐和其溶剂合物中的至少一种,  
所述第二组分为微晶纤维素。
2. 根据权利要求 1 所述的恩格列净片,其特征在于,所述第一组分为 4 重量份;所述第二组分为 10 ~ 40 重量份,优选为 15 ~ 35 重量份。
3. 根据权利要求 1 所述的恩格列净片,其特征在于,所述恩格列净片进一步包含药学可接受的载体,所述药学可接受的载体为选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂中的至少一种。
4. 根据权利要求 3 所述的恩格列净片,其特征在于,所述填充剂为选自淀粉、乳糖、一水乳糖、预胶化淀粉、蔗糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙和糊精中的至少一种,优选为选自乳糖、一水乳糖和预胶化淀粉中的至少一种,最优选为一水乳糖,  
任选地,所述崩解剂为选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠和交联聚乙烯吡咯烷酮中的至少一种,优选为选自低取代羟丙基纤维素和/或交联羧甲基纤维素钠,最优选为交联羧甲基纤维素钠,  
任选地,所述粘合剂为选自水、淀粉浆、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、羟丙甲纤维素、糖浆、明胶和甲基纤维素中的至少一种,优选为选自羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素和水中的至少一种,最优选为羟丙基纤维素,  
任选地,所述润滑剂为选自硬脂酸镁、二氧化硅、滑石粉、十二烷基硫酸钠、硬脂酸钙、聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000 中的至少一种,优选为选自硬脂酸镁、滑石粉和二氧化硅中的至少一种,最优选为硬脂酸镁和二氧化硅的组合。
5. 根据权利要求 4 所述的恩格列净片,其特征在于,  
所述填充剂为 40 ~ 85 重量份,优选为 55 ~ 75 重量份;  
任选地,所述崩解剂为 1 ~ 8 重量份,优选为 1 ~ 5 重量份;  
任选地,所述粘合剂为 2 ~ 10 重量份,优选为 3 重量份;  
任选地,所述润滑剂为 0.5 ~ 5 重量份,优选为 1 重量份。
6. 根据权利要求 4 所述的恩格列净片,其特征在于,所述恩格列净片 100 片量中包含:  
恩格列净 1000mg;  
一水乳糖 18750 mg;  
微晶纤维素 3750mg;  
羟丙基纤维素 750 mg;  
交联羧甲基纤维素钠 500 mg;  
二氧化硅 125 mg;  
硬脂酸镁 125 mg;  
任选地,所述恩格列净片 100 片量中包含:

恩格列净 1000mg;  
一水乳糖 16250 mg;  
微晶纤维素 6250mg;  
羟丙基纤维素 750 mg;  
交联羧甲纤维素钠 500 mg;  
二氧化硅 125 mg;  
硬脂酸镁 125 mg;

任选地,所述恩格列净片 100 片量中包含:

恩格列净 1000mg;  
一水乳糖 13750 mg;  
微晶纤维素 8750mg;  
羟丙基纤维素 750 mg;  
交联羧甲纤维素钠 500 mg;  
二氧化硅 125 mg;  
硬脂酸镁 125 mg。

7. 一种制备权利要求 1-6 任一项所述的恩格列净片的方法,其特征在于,包括:  
称取第一组分和第二组分,分别过筛,进行混合,  
其中,所述第一组分为选自恩格列净、其可药用盐和其溶剂合物中的至少一种,  
所述第二组分为微晶纤维素。

8. 根据权利要求 7 所述的方法,其特征在于,进一步包括:

(1) 分别称取适量的恩格列净、微晶纤维素和药学可接受的载体,分别过 20 目筛去除结块,过筛后混合均匀,以便得到第一混合物;

(2) 向所述第一混合物中加入适量水,制成软材;

(3) 将所述软材过筛,以便得到颗粒;

(4) 将所述颗粒烘干后过 20 目筛进行整粒,以便得到干燥颗粒;

(5) 向所述干燥颗粒中加入处方量的润滑剂,混和均匀后压片即得所述恩格列净片;

任选地,步骤 (3) 的软材过 20 目或者 24 目筛,优选过 20 目筛;

任选地,步骤 (4) 的颗粒于 50 ~ 70 摄氏度烘干,控制水分在 2.0 ~ 5.0 重量%之间。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其特征在于,所述压片时采用的压力为 40 ~ 130N,优选 50 ~ 100N。

10. 权利要求 1-6 任一项所述的恩格列净片在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防 2 型糖尿病、控制体重和血压。

## 恩格列净片及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,具体而言,本发明涉及一种恩格列净片及其制备方法和用途。

### 背景技术

[0002] 恩格列净,属于钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂,由德国勃林格殷格翰和礼来公司联合开发,于 2014 年 8 月在美国 FDA 批准上市,用于饮食结合运动未能取得充分血糖控制的 2 型糖尿病成人患者的治疗,以改善血糖控制。

[0003] 然而,恩格列净为难溶性药物,溶出速率慢,而药物的溶出度直接影响药物的吸收,溶出度低造成生物利用度低,影响药物疗效,造成药物的疗效不理想和浪费,而且大剂量服用药物容易产生许多不良反应。常规技术为改善制剂溶出度,会对原料进行微粉化或调整搅拌速度改变结晶的方式进行精制,以得到粒径较小的原料。然而微粉化或细化结晶的操作可能会存在有关物质增加的风险,或者改变原料的晶型,从而影响产品质量,带来潜在影响用药安全性的风险。

[0004] 因此,目前的恩格列净药物制剂仍有待改进。

### 发明内容

[0005] 本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此,本发明的一个目的在于提出一种恩格列净片,处方先进,溶出度高,制剂工艺简单易操作,节约了生产成本,且能保证产品质量更加稳定。

[0006] 在本发明的一个方面,本发明提出了一种恩格列净片,该恩格列净片包含第一组分和第二组分,所述第一组分为选自恩格列净、其可药用盐和其溶剂合物中的至少一种,所述第二组分为微晶纤维素。本发明组合物处方工艺先进,且产品质量稳定。

[0007] 根据本发明的实施例,所述第一组分为 4 重量份,所述第二组分为 10 ~ 40 重量份,优选为 15 ~ 35 重量份。微晶纤维素在处方中比重过高会导致制粒的时候成粒效果不好,细粉过多,容易产生裂片,比重过低则会使溶出变慢,影响产品质量,降低生物利用度。在此重量份范围内即能保证工艺的可行性,又能保证产品的质量。

[0008] 根据本发明的实施例,所述恩格列净片进一步包含药学可接受的载体,所述药学可接受的载体为选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂中的至少一种。

[0009] 根据本发明的实施例,所述填充剂为选自淀粉、乳糖、一水乳糖、预胶化淀粉、蔗糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙和糊精中的至少一种,优选为选自乳糖、一水乳糖和预胶化淀粉中的至少一种,最优选为一水乳糖。一水乳糖为优良的填充及粘合新型辅料,不仅能提高片剂硬度,增加耐磨性能,外观光洁细腻,而且还可提高内在“溶出”性能,特别对难溶性药物具有促进体内生物利用度的作用。微晶纤维素则广泛用作药物赋形剂、流动性助剂、填充物、崩解剂、抗粘剂、吸附剂、胶囊稀释剂等。两者联合使用可以用作稀释剂、填充剂、崩解剂,满足制剂工艺的同时可以满足产品的溶出度。

[0010] 根据本发明的实施例,所述崩解剂为选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠和交联聚乙烯吡咯烷酮中的至少一种,优选为选自低取代羟丙基纤维素和 / 或交联羧甲基纤维素钠,最优选为交联羧甲基纤维素钠。交联羧甲基纤维素钠常被用作崩解剂,加速产品的崩解和溶出。

[0011] 根据本发明的实施例,所述粘合剂为选自水、淀粉浆、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇、羟丙甲纤维素、糖浆、明胶、甲基纤维素中的至少一种,优选为选自羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素和水中的至少一种,最优选为羟丙基纤维素。羟丙基纤维素是良好的热塑性物质,具有优良的成膜性,所成膜非常坚韧,光泽性良好,弹性充分,灰份极低,使本产品具有优良的粘结性,常作为粘合剂使用。

[0012] 根据本发明的实施例,所述润滑剂为选自硬脂酸镁、二氧化硅、滑石粉、十二烷基硫酸钠、硬脂酸钙、聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000 中的至少一种,优选为选自硬脂酸镁、滑石粉和二氧化硅中的至少一种,最优选为硬脂酸镁和二氧化硅的组合。二氧化硅在药剂制造中,主要用作崩解剂、抗黏剂、助流剂。在本发明处方中可大大改善颗粒流动性,提高松密度,使制得的片剂硬度增加,缩短崩解时限,提高药物溶出速度。硬脂酸镁广泛用于药物制剂中,主要用作润滑剂。它可以减少颗粒与冲模之间的摩擦,使片面光洁美观。两者联合使用可以增加颗粒流动性,防静电,保证制剂工艺和产品质量。

[0013] 在本发明的一个优选实例中,所述恩格列净片由如下重量配比的原辅料制备而成:

[0014]

原辅料	100 片量 (mg)
恩格列净	1000
一水乳糖	18750
微晶纤维素	3750(15 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125

[0015]

硬脂酸镁	125
------	-----

[0016] 在本发明的一个优选实例中,所述恩格列净片由如下重量配比的原辅料制备而成:

[0017]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净	1000

一水乳糖	16250
微晶纤维素	6250(25 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0018] 在本发明的一个优选实例中,所述恩格列净片由如下重量配比的原辅料制备而成:

[0019]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000
一水乳糖	13750
微晶纤维素	8750(35 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0020] 在本发明的另一方面,本发明还提出制备恩格列净片的方法,包括称取第一组分和第二组分,分别过筛,进行混合,其中,所述第一组分为选自恩格列净、其可药用盐和其溶剂合物中的至少一种,所述第二组分为微晶纤维素。

[0021] 根据本发明的实施例,所述制备上述恩格列净片的方法,进一步包括:(1) 分别称取适量的恩格列净、微晶纤维素和药学可接受的载体,分别过 20 目筛去除结块,过筛后混合均匀,以便得到第一混合物;(2) 向所述第一混合物中加入适量水,制成软材;(3) 将所述软材过筛,以便得到颗粒;(4) 将所述颗粒于 50 ~ 70 摄氏度下烘干后过 20 目筛进行整粒,以便得到干燥颗粒,控制所述干燥颗粒的含水量为 2.0 ~ 5.0 重量%;(5) 向所述干燥颗粒中加入处方量的润滑剂,混和均匀后压片即得所述恩格列净片。

[0022] 根据本发明的具体实施例,步骤(3)的软材过 20 目或者 24 目筛,优选过 20 目筛。由此得到的颗粒便于压片。

[0023] 根据本发明的具体实施例,步骤(4)的颗粒于 50 ~ 70 摄氏度烘干,控制水分在 2.0% ~ 5.0 重量%之间。由此可以保证颗粒适于压片。发明人研究发现,水分过低会导致

颗粒过于干燥,整粒后细粉过多,容易出现裂片,水分过高会导致压片时黏冲。

[0024] 根据本发明的具体实施例,压片时采用的压力为 40 ~ 130N,优选 50 ~ 100N。由此可以保证片剂质量,不粘冲、不裂片。

[0025] 此方法简单可行,又可以保证产品质量稳定、含量均一。

[0026] 在本发明的另一方面,本发明提出了恩格列净片在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防 2 型糖尿病、控制体重和血压。

[0027] 本发明与现有技术相比,具有如下优势:

[0028] (1) 本发明开展了恩格列净片的处方、工艺研究,其所得处方未被国内外所公开;

[0029] (2) 本发明的恩格列净片对原料需求低,不需要对原料进行粒度控制,不需要研究特定的制备工艺,来满足产品质量,可有效的降低产品生产成本;

[0030] (3) 在本发明中发明人惊奇地发现在辅料用量范围内将微晶纤维素用量控制在一定范围内,能显著增加恩格列净片剂的溶出,对不同粒径原料而言,这个效果均能成立,将微晶纤维素控制在一定范围内可以提高药物的溶出度,并且可以使得制备过程更加简单,同时还能保证产品的质量;

[0031] (4) 根据本发明的实施例,本发明采用湿法制粒进行工艺优化,方法简便,易于操作,易于控制产品稳定性,保证产品质量,易于实现工业化规模生产,降低生产成本。

#### 附图说明

[0032] 图 1 为根据本发明实施例 1 ~ 3 在 0.1N 盐酸介质中溶出结果图;

[0033] 图 2 为根据本发明实施例 4 ~ 6 在 0.1N 在盐酸介质中溶出结果图;

[0034] 图 3 为根据本发明实施例 7 ~ 9 在 0.1N 在盐酸介质中溶出结果图;

[0035] 图 4 为根据本发明实施例 10 ~ 15 在 0.1N 在盐酸介质中溶出结果图;

[0036] 图 5 为根据本发明实施例 16 ~ 18 在 0.1N 在盐酸介质中溶出结果图。

#### 具体实施方式

[0037] 下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的,仅用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0038] 一般方法

[0039] (一) 恩格列净片的制备

[0040] (1) 过筛

[0041] 原料过 20 目筛网,获得均匀粒子,利于后续混合、制粒、压片等工序的进行。

[0042] (2) 混合

[0043] 将处方量恩格列净、填充剂、崩解剂和粘合剂混合均匀。

[0044] (3) 制粒

[0045] 将步骤 (2) 得到的混合物加适量水制软材,过筛并进行湿法制粒。

[0046] (4) 烘干

[0047] 将步骤 (3) 得到的颗粒于 50 ~ 70℃烘干。

[0048] (5) 压片

[0049] (二) 恩格列净片溶出度的测定方法

[0050] 溶出度测定条件:37℃,溶出介质为 0.1N 盐酸,第二法为浆法;

[0051] 取样时间为 5、10、20、30、45min,用滤膜过滤,弃除初滤液,取续滤液,采用紫外分光光度法检测样品,检测波长为 224nm。

[0052] (三) HPLC 法测定恩格列净片的主药含量

[0053] 仪器:Agilent1100 高效液相色谱仪,1100 紫外检测器

[0054] 色谱柱:Agilent ZORBAX SB-C18

[0055] 流动相:A:0.02%磷酸 B:甲醇

[0056] 梯度洗脱:

[0057]

T	A%	B%
0min	75	25
13min	63	37
18min	10	90
25min	10	90

[0058] 后运行:5min

[0059] 柱温:30℃

[0060] 检测波长:224nm

[0061] 测定方法:

[0062] 稀释剂:乙腈-水(80:20)

[0063] 测定方法:

[0064] 取恩格列净片的细粉(相当于恩格列净 20mg),精密称定,加稀释剂超声溶解并定容至 100ml 量瓶中,精密量取 10 $\mu$ l,注入液相色谱仪,记录色谱图,另取恩格列净对照品同法配制(浓度为 0.2mg/ml),同法测定。按外标法以峰面积计算,即得。

[0065] (四) HPLC 法测定恩格列净片的有关物质

[0066]

仪 器	Agilent 1100 高效液相色谱仪
色 谱 柱	Waters Sunfine C18 (150 $\times$ 4.6mm, 3.5 $\mu$ m)
检测波长	224nm
流 速	0.8ml/min
柱 温	35℃
进样体积	10 $\mu$ l
流动相	B:甲醇 A:0.02%磷酸水溶液



[0067] 按下表梯度洗脱：

[0068]

T	A	B
0 min	65%	35%
12min	58%	42%
17min	45%	55%
39min	30%	70%
40min	10%	90%
45min	10%	90%
后运行 5min		

[0069] 稀释液（空白溶液）：乙腈

[0070] 供试溶液：取相当于恩格列净 25mg 的样品于 25ml 容量瓶中，用稀释液溶解定容至刻度（1mg/ml）。

[0071] 对照溶液：精密量取供试品溶液 1ml 至 100ml 的容量瓶中，用稀释液溶解并定容至刻度摇匀。再精密量取上步溶液 1ml 至 10ml 的容量瓶中，用稀释液溶解并定容至刻度摇匀，作为对照溶液。

[0072] 分离度测试溶液：精密称取恩格列净杂质 D 对照品约 10mg 于 100ml 的容量瓶中，用稀释液溶解并定容至刻度摇匀，作为杂质储备液。再精密量取 1ml 杂质储备液于 10ml 容量瓶中，用供试品溶液稀释至刻度。

[0073] （五）质谱条件

[0074] （1）质谱条件

[0075] 液相系统：Varian Pro Star；自动进样器：Varian 410 自动进样器；质谱仪：Varian310 LC-MS/MS 三重四极杆质谱仪（ESI 离子源）；色谱柱：Varian Inertsil 3 ODS-3（150mm×2mm，3 μm）。

[0076] 色谱条件：流动相（80% 甲醇+20% 水）；流速（0.3ml/min）；扫描时间（10min）；离子源模式：电喷雾电离（ESI），正离子模式；

[0077] 扫描条件：Detector：1000V；Needle：5000V；Shield：600V；Spray Chamber Temperature：55 °C；Nebulizing Gas Pressure：55psi；Drying Gas Pressure：18psi，Drying Gas Temperature（°C）：250°C，Capillary Voltage 30（V），Coll.Energy 30（v）；

[0078] （2）血样处理方法

[0079] 取 3.0ml 血浆于试管中，加入 5.0ml 乙腈（内含 200ng 内标）；摇匀，振荡提取 1min，4°C 离心 15min（10000r/min），取上层有机层 5ml，70°C 下空气流吹干，残渣用 100 μl 流动相溶解，进样 10 μl。

[0080] 本发明的具体实施例如下：

[0081] 批号 1：D<sub>90</sub> 为 9um 的恩格列净原料；

[0082] 批号 2：D<sub>90</sub> 为 200um 的恩格列净原料；

[0083] 批号 3：D<sub>90</sub> 为 400um 的恩格列净原料；

[0084] 粒度测定采用干法激光粒度分析仪进行测定。

[0085] 实施例 1 ~ 实施例 9 考察微晶纤维素对不同粒径的恩格列净原料溶出的影响：

[0086] 实施例 1

[0087]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000
一水乳糖	21250
微晶纤维素	1250 (5 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0088] 实施例 2

[0089]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000

[0090]

一水乳糖	16250
微晶纤维素	6250 (25 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0091] 实施例 3

[0092]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000

一水乳糖	10000
微晶纤维素	12500(50 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0093] 实施例 4

[0094]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 2 恩格列净原料	1000
一水乳糖	21250
微晶纤维素	1250(5 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0095] 实施例 5

[0096]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 2 恩格列净原料	1000
一水乳糖	16250
微晶纤维素	6250(25 重量份)

[0097]

羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125

[0098] 实施例 6

[0099]

硬脂酸镁	125
------	-----

原辅料	100 片量 (mg)
批号 2 恩格列净原料	1000
一水乳糖	10000
微晶纤维素	12500 (50 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0100] 实施例 7

[0101]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 3 恩格列净原料	1000
一水乳糖	21250
微晶纤维素	1250 (5 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0102] 实施例 8

[0103]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 3 恩格列净原料	1000
一水乳糖	16250

微晶纤维素	6250(25 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500

[0104]

二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0105] 实施例 9

[0106]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 3 恩格列净原料	1000
一水乳糖	10000
微晶纤维素	12500(50 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0107] 按照实施例 1 ~ 实施例 9 的处方进行恩格列净片剂的制备,发现微晶纤维素较多的实施例制粒效果不佳。制粒情况结果如表 1 所示。

[0108] 表 1 实施例 1 ~ 实施例 9 制粒情况

[0109]

处方	制粒情况
实施例 1	容易成粒
实施例 2	容易成粒
实施例 3	颗粒非常松散,不易成粒
实施例 4	容易成粒
实施例 5	容易成粒

实施例 6	颗粒非常松散,不易成粒
实施例 7	容易成粒
实施例 8	容易成粒
实施例 9	颗粒非常松散,不易成粒

[0110] 结论:微晶纤维素的比重过大时,制成的颗粒非常松散,一碰即碎,不容易制成粒,压片时比较容易出现裂片现象。微晶纤维素的比重过小时和一般比重的时候,能够正常制粒,颗粒细粉的比例比较容易调节到一个适合压片的比例。

[0111] 将实施例 1~实施例 9 的处方进行溶出度试验,于 5、10、20、30、45、60min 取样,过滤,取续滤液通过紫外分析,溶出度分析结果如表 2 所示。

[0112] 表 2 实施例 1~实施例 9 溶出度结果

[0113]

实施例	微晶纤维素比重	累积溶出度 (%)						
		5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min
实施例 1	5 重量份	26	37	49	53	60	68	74
实施例 2	25 重量份	46	58	81	86	92	98	101
实施例 3	50 重量份	50	69	85	88	93	100	100
实施例 4	5 重量份	22	33	41	45	52	60	69
实施例 5	25 重量份	45	56	79	85	88	96	99
实施例 6	50 重量份	50	66	82	86	93	96	100
实施例 7	5 重量份	18	23	28	35	44	50	62
实施例 8	25 重量份	42	50	75	80	89	95	100
实施例 9	50 重量份	44	60	76	82	89	99	100

[0114] 对比分析发现,实验结果表明微晶纤维素能增加不同粒径恩格列净原料制成制剂的溶出度,具体表现为在 60min 时,采用批号 1 原料的实施例 1 处方溶出度仅为 74%,而增加微晶纤维素的量的实施例 2 和 3 溶出度分别达到 101%、100%;采用批号 2 原料的实施例 4 处方溶出度仅为 69%,而增加微晶纤维素的量的实施例 5 和 6 溶出度分别达到 99%、100%;采用批号 3 原料的实施例 7 处方溶出度仅为 62%,而增加微晶纤维素的量的实施例 8 和 9 溶出度分别达到 100%、100%。

[0115] 经分析,粒径大小确实可以影响恩格列净的溶出速率,但从实施例 2 和实施例 3(均由批号 1 原料制成)结果可以看出,粒径越小确实溶出相对迅速,但 60min 溶出度显示均能溶出完全。故当微晶纤维素能控制在一定量时能确保恩格列净片的溶出。

[0116] 但是,当微晶纤维素进一步增多时,溶出速度没有明显增大的趋势,而且带来制备时成粒情况不好的问题,颗粒细粉比重不易控制,操作不方便,因此,发明人认为,微晶纤维素到达一定量即能满足恩格列净的溶出,但是量超过限值却会带来制备工艺上的缺陷。

[0117] 实施例 10~实施例 11 考察采用批号 1 的恩格列净为原料,进行不同处方配比制

备恩格列净片：

[0118] 实施例 10

[0119]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000
一水乳糖	18750

[0120]

微晶纤维素	3750(15 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0121] 实施例 11

[0122]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000
一水乳糖	13750
微晶纤维素	8750(35 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0123] 实施例 12 ~ 实施例 13 考察采用批号 2 的恩格列净为原料, 进行不同处方配比制备恩格列净片：

[0124] 实施例 12

[0125]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 2 恩格列净原料	1000

一水乳糖	18750
微晶纤维素	3750(15 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0126] 实施例 13

[0127]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 2 恩格列净原料	1000
一水乳糖	13750

[0128]

微晶纤维素	8750(35 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0129] 实施例 14 ~ 实施例 15 考察采用批号 3 的恩格列净为原料, 进行不同处方配比制备恩格列净片:

[0130] 实施例 14

[0131]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 3 恩格列净原料	1000
一水乳糖	18750
微晶纤维素	3750(15 重量份)
羟丙基纤维素	750



交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0132] 实施例 15

[0133]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 3 恩格列净原料	1000
一水乳糖	13750
微晶纤维素	8750(35 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	500
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0134] 实施例 16 ~ 实施例 18 考察采用批号 1 的恩格列净为原料, 微晶纤维素配比相同, 进行不同崩解剂配比制备恩格列净片:

[0135] 实施例 16

[0136]

原辅料	100 片量 (mg)
-----	-------------

[0137]

批号 1 恩格列净原料	1000
一水乳糖	16500
微晶纤维素	6250(25 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	250(1 重量份)
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0138] 实施例 17

[0139]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000
一水乳糖	16000
微晶纤维素	6250(25 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	750(3 重量份)
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0140] 实施例 18

[0141]

原辅料	100 片量 (mg)
批号 1 恩格列净原料	1000
一水乳糖	15500
微晶纤维素	6250(25 重量份)
羟丙基纤维素	750
交联羧甲纤维素钠	1250(5 重量份)
二氧化硅	125
硬脂酸镁	125

[0142] 恩格列净片溶出度考察试验：

[0143] 根据实施例 10 ~ 18 所提供的配方分别制作 100 片,每个实施例中取 6 片:分别在 5min、10min、20min、30min、45min、60min 取样测试对应恩格列净片的溶出度,计算 6 片平均值,并且与原研厂家德国勃林格殷格翰生产的恩格列净片(10mg)溶出比较,结果如下表所示。

[0144] 表 3 实施例 10 ~ 实施例 18 累积溶出度结果

[0145]

实施例	微晶纤维素比重	累积溶出度 (%)						
		5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min
实施例 10	15 重量份	45	52	61	79	85	94	100
实施例 11	35 重量份	47	68	80	89	94	99	99
实施例 12	15 重量份	40	48	58	75	83	90	98
实施例 13	35 重量份	46	66	81	90	95	100	102
实施例 14	15 重量份	38	50	63	80	87	96	99
实施例 15	35 重量份	50	60	79	88	92	96	101
实施例 16	25 重量份	47	55	82	89	95	99	99
实施例 17	25 重量份	45	57	84	91	98	100	101
实施例 18	25 重量份	43	59	83	92	94	100	100
市售品	---	44	53	77	85	94	99	100

[0146] 从实施例 10- 实施例 15 可看出, 当微晶纤维素在一定范围内变动不同比重时, 原料粒径大小对产品的溶出将不会有太大的影响, 能保证产品的溶出。

[0147] 微晶纤维素在 15-35 重量份范围内, 微晶纤维素再增加依旧会使溶出变快, 但不会很明显, 即说明微晶纤维素在 15-35 重量份范围内能保证产品的溶出度, 加强生物利用度, 保证产品的质量。

[0148] 当微晶纤维素在 15-35 重量份范围内的时候溶出曲线与市售品一致, 保证了体外一致性。

[0149] 从实施例 16- 实施例 18 可看出, 当固定微晶纤维素重量份为 25 重量份时, 改变崩解剂交联羧甲基纤维素钠在处方中的和重量份, 恩格列净片的溶出度没有变化, 说明交联羧甲基纤维素钠在一定范围内不会明显改变产品的溶出。当微晶纤维素在一定范围内时可以保证产品的溶出, 保证产品质量。

[0150] 恩格列净片稳定性考察试验:

[0151] 选取批号 1 ~ 3 不同处方配比制得的恩格列净片为考察对象, 根据此权利说明所规定微晶纤维素在处方中的比重最大值和最小值所得到的恩格列净片, 来考察稳定性。

[0152] 样品: 按实施例 10- 实施例 15 所制得的恩格列净片。

[0153] 实施例 19 高温试验

[0154] 取样品和原研厂家德国勃林格殷格翰生产的恩格列净片 (10mg), 均置于温度为 60℃ 的恒温干燥箱中放置 10 天, 分别于 10 天取样, 对性状、含量、有关物质等考察项目进行测定, 自研品和原研品高温试验比较结果如表 4 所示。

[0155] 表 4 高温影响因素试验结果

[0156]

实施例	时间	性状	含量 (%)	有关物质 (%)
实施例 10	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.12
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.09
实施例 11	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.13
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.6	0.16
实施例 12	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.08
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.2	0.12
实施例 13	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.10
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.15
实施例 14	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.14
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.2	0.14
实施例 15	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.09
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.11
原研品	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.3	0.13
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.15

[0157] 结果: 实施例 10 与实施例 11 相比, 实施例 12 与实施例 13 相比, 实施例 14 与实施例 15 相比, 均可以看出, 将微晶纤维素控制一定的范围内, 既能保证制备工艺的可靠和可操作性, 又能提高产品的溶出度, 同时不影响产品在高温条件下稳定性, 与原研品质量一致。

[0158] 实施例 20 高湿试验

[0159] 取样品和原研厂家德国勃林格殷格翰生产的恩格列净片 (10mg), 均置于 25℃, 湿度为 92.5% 的条件下放置 10 天, 分别于 10 天取样, 对性状、含量、有关物质等考察项目进行测定, 自研品和原研品高湿试验比较结果如表 5 所示。

[0160] 表 5 高湿影响因素试验结果

[0161]

实施例	时间	性状	含量 (%)	有关物质 (%)
实施例 10	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.12

[0162]

	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.3	0.14
实施例 11	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.13
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.6	0.13
实施例 12	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.08
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.2	0.14
实施例 13	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.10
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.16
实施例 14	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.14
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.3	0.11
实施例 15	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.09
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.4	0.13
原研品	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.3	0.13
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.14

[0163] 结果: 实施例 10 与实施例 11 相比, 实施例 12 与实施例 13 相比, 实施例 14 与实施例 15 相比, 均可以看出, 将微晶纤维素控制一定的范围内, 既能保证制备工艺的可靠和可操作性, 又能提高产品的溶出度, 同时不影响产品在高湿条件下稳定性, 与原研品质量一致。

[0164] 实施例 21 光照试验

[0165] 取样品和原研厂家德国勃林格殷格翰生产的恩格列净片 (10mg), 均置于 4500LX 下光照 10 天, 分别于 10 天取样, 对性状、含量、有关物质等考察项目进行测定, 自研品和原研品光照试验比较结果如表 6 所示。

[0166] 表 6 光照影响因素结果

[0167]

实施例	时间	性状	含量 (%)	有关物质 (%)
实施例 10	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.12
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.2	0.15
实施例 11	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.13
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.7	0.14
实施例 12	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.08
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.5	0.06
实施例 13	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.10
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.4	0.14

[0168]

实施例 14	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.14
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.6	0.16
实施例 15	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.09
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.0	0.14
原研品	0 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.3	0.13
	10 天	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.15

[0169] 结果: 实施例 10 与实施例 11 相比, 实施例 12 与实施例 13 相比, 实施例 14 与实施例 15 相比, 均可以看出, 将微晶纤维素控制一定的范围内, 既能保证制备工艺的可靠和可操作性, 又能提高产品的溶出度, 同时不影响产品在光照条件下稳定性, 与原研品质量一致。

[0170] 实施例 22 加速试验

[0171] 取本品 (按实施例 10- 实施例 15 所得到的片剂) 和原研厂家德国勃林格殷格翰生产的恩格列净片 (10mg), 于温度为  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度为  $75 \pm 5\%$  的条件下放置 6 个月, 于 0、1、2、3、6 月末分别取样, 对性状、溶出度、有关物质和标示量等考察项目进行测定, 并且比较加速试验的结果, 如表 7 所示。

[0172] 表 7 加速试验结果

[0173]

实施例	时间	性状	含量(%)	最大单杂 (%)	总杂质物质 (%)	溶出度 (%)
实施例 10	0 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.04	0.12	100
	1 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.1	0.04	0.07	99
	2 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	102.0	0.05	0.11	98
	3 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.4	0.08	0.11	99
	6 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.6	0.05	0.10	99
实施例 11	0 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.03	0.13	99
	1 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	101.2	0.03	0.10	96
	2 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.03	0.11	97
	3 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.5	0.03	0.11	99
	6 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.1	0.03	0.11	99
实施例 12	0 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.04	0.08	98
	1 月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.8	0.04	0.10	98

[0174]

	2月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.4	0.03	0.11	99
	3月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.05	0.11	100
	6月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.9	0.05	0.11	97
实施例 13	0月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.04	0.10	102
	1月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.8	0.07	0.09	98
	2月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.1	0.07	0.11	97
	3月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.0	0.07	0.11	96
	6月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.07	0.10	96
实施例 14	0月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.06	0.14	99
	1月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.04	0.11	99
	2月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.8	0.04	0.11	97
	3月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.5	0.05	0.11	98
	6月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	101.2	0.03	0.11	101
实施例 15	0月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.4	0.06	0.09	96
	1月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.8	0.04	0.15	99
	2月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.1	0.05	0.11	96
	3月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.0	0.03	0.11	97
	6月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.8	0.05	0.11	97
原研品	0月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.3	0.03	0.13	100
	1月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.4	0.04	0.14	100
	2月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	98.9	0.03	0.15	99
	3月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	99.6	0.05	0.12	98
	6月	黄色薄膜衣片, 除去包衣显白色	100.3	0.03	0.16	99

[0175] 试验结果表明, 本品在温度为  $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度为  $75 \pm 5\%$  条件下放置 6 个月, 分别于规定时间取样, 观察性状、测定有关物质、含量、累积溶出度等, 在加速过程中无明显变化, 在加速过程中, 在微晶纤维素 15-35 重量份范围内, 溶出度均能保持良好, 有关物质也都没有明显增加。说明保持本发明中微晶纤维素比重, 不仅能增加溶出速率, 保持良好的溶出度, 提高制备工艺的简易可操作性, 同时也能保证产品稳定性良好, 并且加速试验显示本品质量与原研品一致。

[0176] 实施例 23 恩格列净片对家兔尿糖排泄量的影响

[0177] 受试制剂: 实施例 1、2、4、5、7、8 恩格列净片作为受试制剂;

[0178] 参比制剂: 商品名为 Jardiance 的已上市的恩格列净片

[0179] 实验方案: 健康雄性患 2 型糖尿病家兔, 分别给予实施例 1、2、4、5、7、8 和原研品

[0180] 将家兔分成 7 组, 每组 6 只。分别给予同等量空白溶媒, 给予实施例 1~2、4~5、7~8 中单剂量的恩格列净片和原研片, 然后测定给药后 24h 内尿糖排泄量。下表中尿糖排泄量结果为所在组的平均值。

[0181] 表 8 恩格列净增加尿糖排泄量结果

[0182]

组别	尿糖排泄量 (g)
溶媒组	13.5
实施例 1	24.3
实施例 2	62.5
实施例 4	25.5
实施例 5	63.1
实施例 7	26.4
实施例 8	66.5
原研品	66.2

[0183] 试验结果表明,与空白溶媒对照组比较,恩格列净能明显增加患 2 型糖尿病家兔的尿糖排泄量;当微晶纤维素比重更小组别(实施例 1、4、7)和相应的微晶纤维素比重更大组别(实施例 2、5、8)比较,其增加尿糖排泄量能力会更强。

[0184] 实施例 24 恩格列净片在禁食 1 天后的 beagle 犬体内相对生物利用度的试验

[0185] 受试制剂:实施例 2 恩格列净片作为受试制剂;

[0186] 参比制剂:商品名为 Jardiance 的已上市的恩格列净片

[0187] 实验方案:健康雄性 Beagle 犬 3 只(体重 13-14kg),分为 3 组,每组 1 只,采用双交叉设计,Beagle 犬按 10mg/犬单次分别口服给予参比制剂和受试制剂。给药前禁食 1 天,灌胃给药并给予 50ml 自来水,给药 4 小时后可给予饲料。于口服给药前(即 0 小时),给药后 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、24 小时,经犬前肢静脉丛取血 3mL,置离心管中室温静置 30 分钟,10000r/min,4℃条件下离心 15 分钟分离血清,经有机溶剂处理后采用液相色谱串联质谱法测定了犬血清中瑞替加滨的浓度,药代动力学参数使用 WinNonlin™(5.3 版)按照非房室模型计算,结果见表 9。

[0188] 表 9 雄性 Beagle 犬口服给予参比制剂或受试制剂后恩格列净的药动力学参数

[0189]



组别	Cmax	Tmax	AUC <sub>0-24</sub>	AUC <sub>0-24</sub>	t <sub>1/2</sub>	F
	(ng/ml)	(h)	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(h)	(%)
参比制剂						
1	259	1.52	1870	1995	8.43	100
2	256	1.35	1865	2023	9.27	
3	265	1.43	1923	1998	8.94	
平均值	260	1.43	1886	2005	8.88	
受试制剂						
1	272	1.56	2221	2321	8.97	117.71
2	265	1.65	2234	2434	9.02	
3	259	1.74	2125	2325	7.43	
平均值	265	1.65	2193	2360	8.47	

[0190]  $F(\text{相对生物利用度}) = \text{AUC}(\text{受试制剂})_{0-24h} / \text{AUC}(\text{参比制剂})_{0-24h} \times 100\%$

[0191] 药代动力学实验结果表明,受试制剂的相对生物利用度为 117.71%,即受试制剂较参比制剂有更高的口服生物利用度。

[0192] 在本发明的描述中,需要理解的是,术语“第一”、“第二”仅用于描述目的,而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此,限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括一个或者更多个该特征。在本发明的描述中,“多个”的含义是两个或两个以上,除非另有明确具体的限定。

[0193] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0194] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

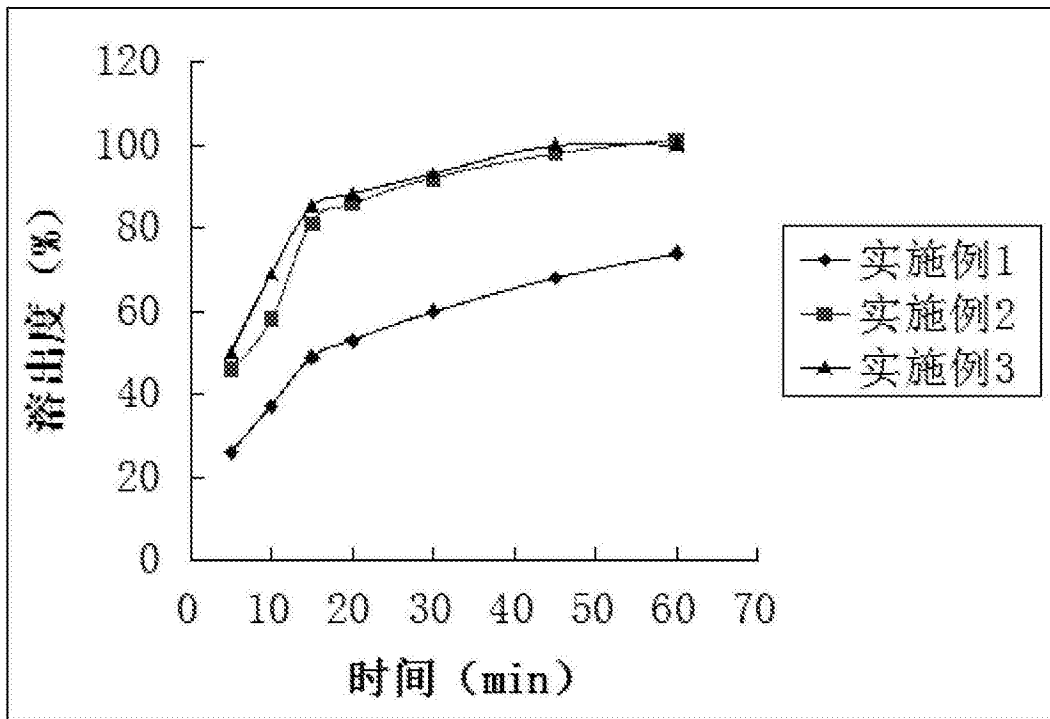


图 1

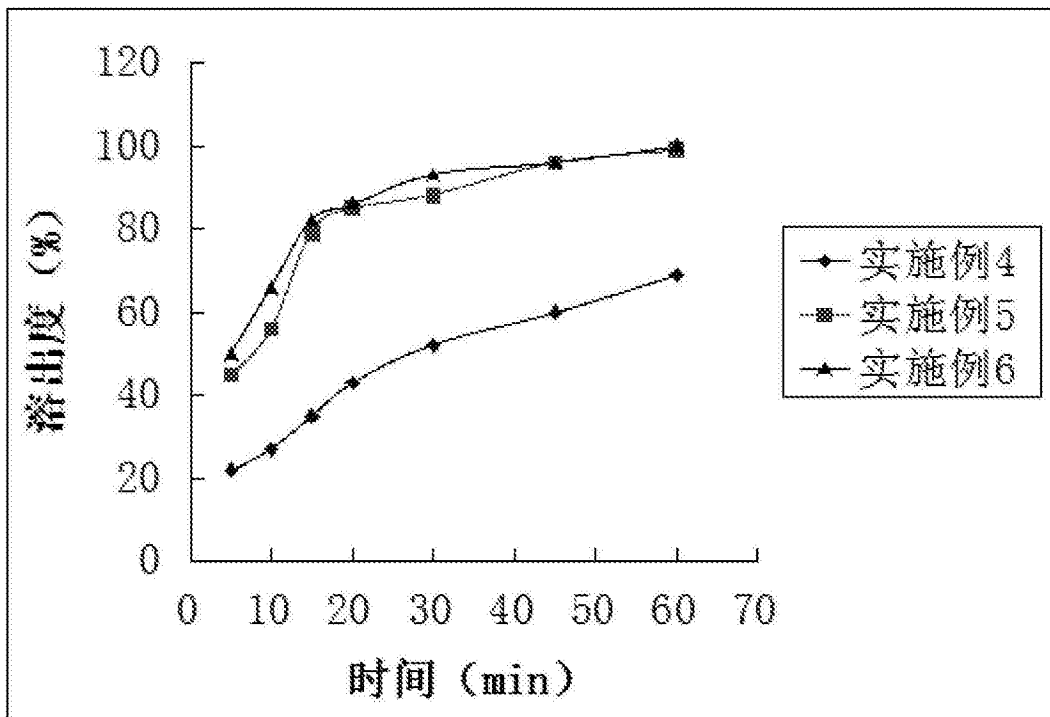


图 2

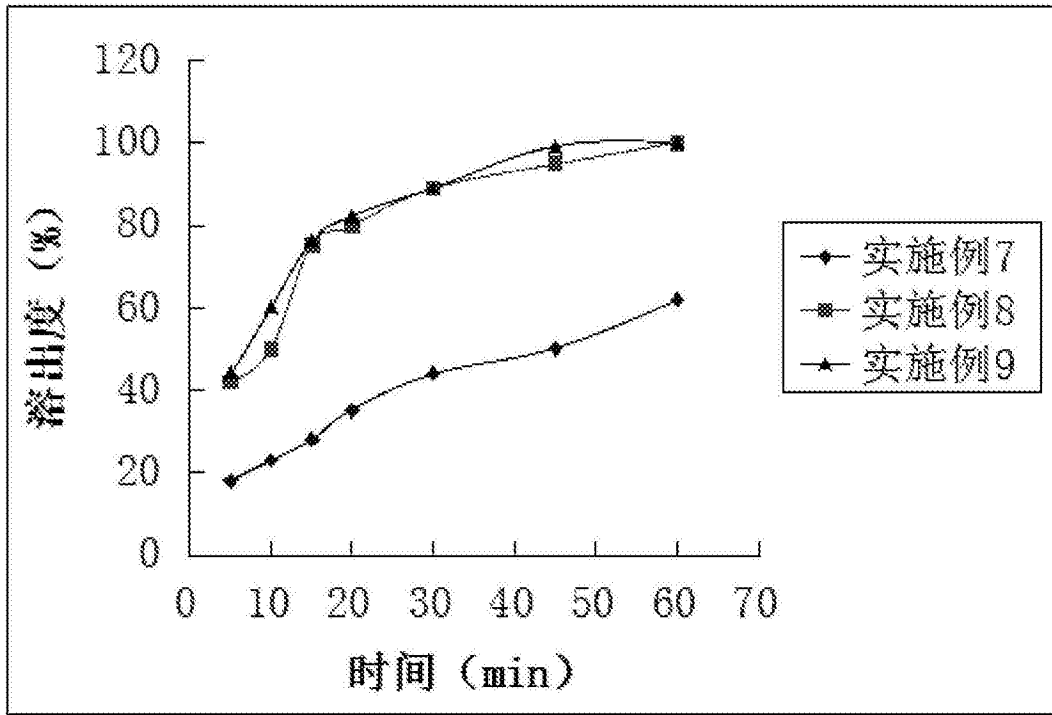


图 3

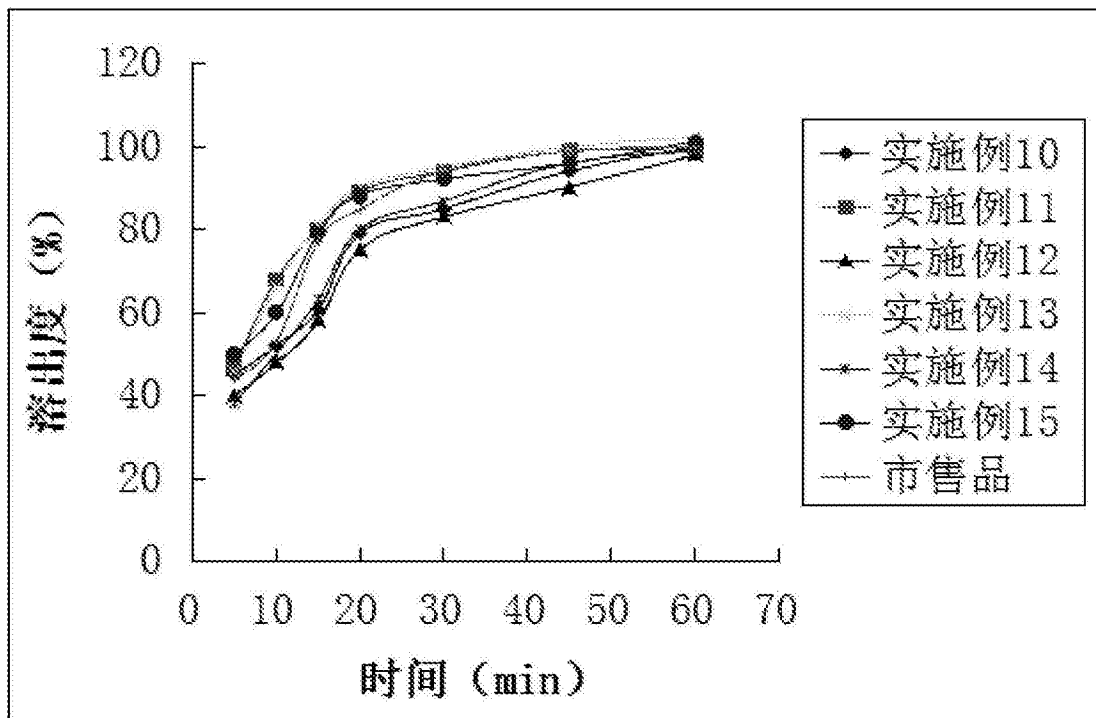


图 4

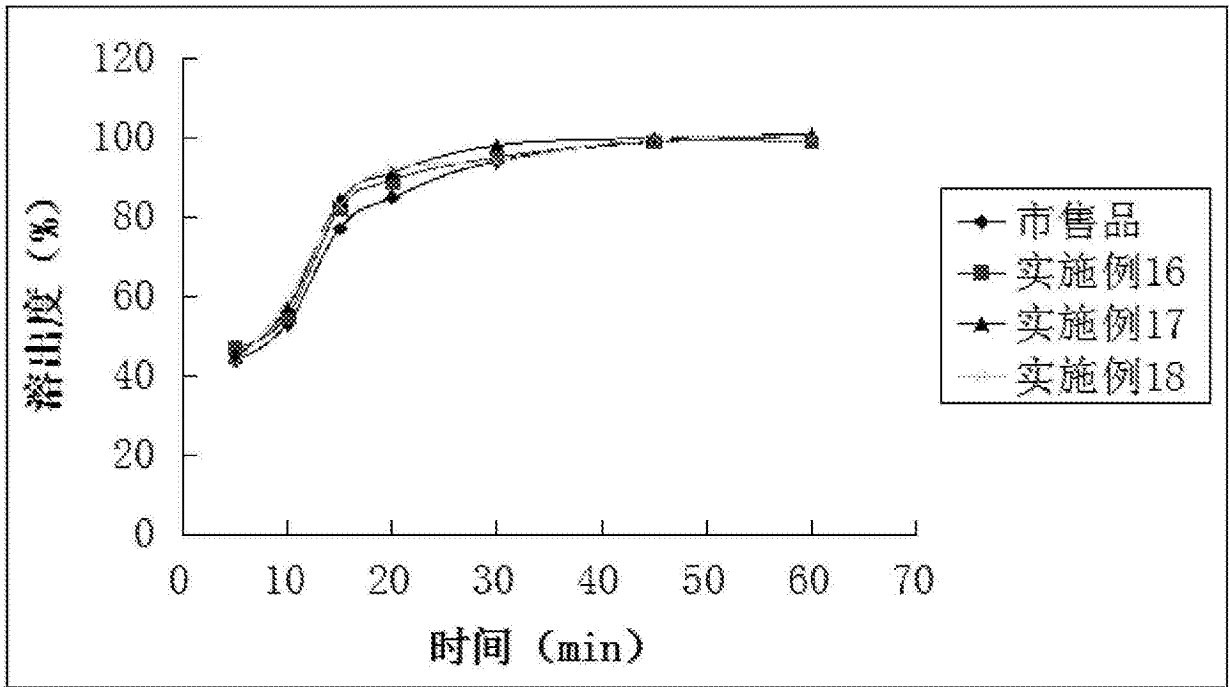


图 5