



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105456270 B

(45) 授权公告日 2021.03.16

(21) 申请号 201410425927.X

A61P 3/10 (2006.01)

(22) 申请日 2014.08.27

审查员 修文

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105456270 A

(43) 申请公布日 2016.04.06

(73) 专利权人 石药集团中奇制药技术(石家庄)
有限公司

地址 050035 河北省石家庄市黄河大道226
号

(72) 发明人 吴欢欢 张丹丹 赫玉霞 生丽丹
杨敏 杨欣欣

(51) Int. Cl.

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

一种二肽基肽酶IV抑制剂药物组合物、其用途及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种包含一种二肽基肽酶IV抑制剂利格列汀的药物组合物、其用途及其制备方法。本发明的包含利格列汀的药物组合物,由作为活性成分的利格列汀或其盐,以及药用辅料甘露糖醇、预胶化淀粉、玉米淀粉、硬脂酸镁组成。本发明的包含利格列汀的药物组合物减少了辅料种类,增加了制剂稳定性,减少了原辅料成本,并且通过控制关键辅料甘露醇的粒径,解决了利格列汀片剂的硬度和脆碎度的问题,所得片剂各项指标尤其是溶出度均符合药物质量标准,且工艺简单,更适合于规模化生产。

1. 一种包含利格列汀的药物组合物,由作为活性成分的利格列汀或其盐,以及药用辅料甘露糖醇、预胶化淀粉、玉米淀粉及硬脂酸镁组成,其中,预胶化淀粉的重量百分比为10-40%。

2. 如权利要求1所述的包含利格列汀的药物组合物,其特征在于:所述药物组合物的组分及重量百分比为:

组分	重量百分比%
活性成分	1-5
甘露糖醇	50-80
预胶化淀粉	10-40
玉米淀粉	5-20
硬脂酸镁	0.3-1.5

3. 如权利要求1所述的包含利格列汀的药物组合物,其特征在于:所述药物组合物的组分及重量百分比为:

组分	重量百分比%
活性成分	2-3
甘露糖醇	60-70
预胶化淀粉	15-25
玉米淀粉	5-15
硬脂酸镁	0.5-1.0

4. 权利要求1所述的包含利格列汀的药物组合物在制备药物制剂中的用途,所述药物制剂为片剂、胶囊、颗粒剂,所述片剂包括普通片和膜包衣片。

5. 一种药物制剂,包含如权利要求1所述的包含利格列汀的药物组合物,所述药物制剂为片剂、胶囊、颗粒剂,所述片剂包括普通片和膜包衣片。

6. 如权利要求5所述的药物制剂,其特征在于:当所述药物制剂为片剂时,所述甘露糖醇粒径小于30 μm 。

7. 如权利要求5所述的药物制剂,其特征在于:当所述药物制剂为片剂时,所述甘露糖醇粒径小于20 μm 。

8. 如权利要求5所述的药物制剂,其特征在于:当所述药物制剂为片剂时,所述甘露糖醇粒径小于10 μm 。

9. 如权利要求5所述的药物制剂,其特征在于:当所述片剂为膜包衣片时,所用薄膜衣材料为含胃溶型高分子材料,任选地,所述膜包衣片的包衣层还包含增塑剂、遮光剂、色素,所述胃溶型高分子材料选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、丙烯酸树脂VI号和聚乙烯吡咯烷酮中的一种或几种,所述增塑剂选自丙二醇、蓖麻油、聚乙二醇、硅油、甘油、邻苯二甲酸二乙酯或二丁酯中的一种或几种,所述遮光剂选自二氧化钛,所述色素选自苋菜红、胭脂红、柠檬黄、日落黄及靛蓝中的一种或几种。

10. 如权利要求7所述的药物制剂,其特征在于:所述薄膜衣材料重量为包衣片芯重量的3~4%。

11. 一种权利要求1所述的包含利格列汀的药物组合物的制备方法,包括:将活性成分利格列汀或其盐与甘露糖醇、预胶化淀粉、玉米淀粉进行混合,混匀,加入纯化水制粒,然后将湿颗粒进行干燥,再加入硬脂酸镁,混匀,即得利格列汀药物组合物。

12. 如权利要求11所述的包含利格列汀的药物组合物的制备方法,其中干燥温度为40~60℃,干燥终点为至水分 \leq 3.5%。

13. 一种权利要求5所述药物制剂的制备方法,其特征在于:将权利要求1所述的包含利格列汀的药物组合物装入胶囊壳,即得利格列汀胶囊剂;或将权利要求1所述的包含利格列汀药物组合物进行压片,任选进行包衣,即得利格列汀片剂;或将权利要求1所述的包含利格列汀的药物组合物直接分装成袋,即得利格列汀颗粒剂。

一种二肽基肽酶IV抑制剂药物组合物、其用途及其制备方法

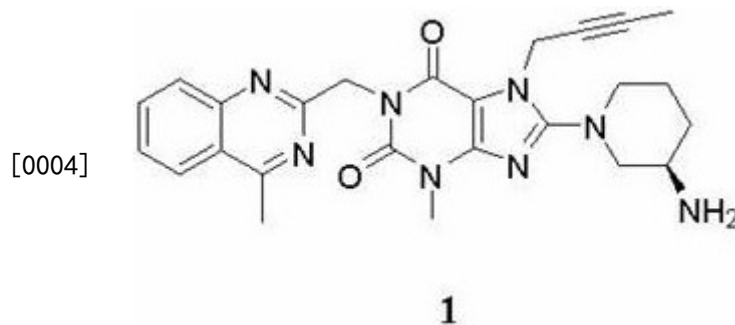
技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种二肽基肽酶IV抑制剂药物组合物、其用途及其制备方法,更特别涉及一种利格列汀药物组合物、其用途及其制备方法。

背景技术

[0002] 二肽基肽酶IV (DPP-IV) 能够降解肠促胰岛素激素样多肽 (GLP-1) 以及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP), 这两种肠促胰岛素激素都参与了葡萄糖稳态的生理调节。DPP-IV 抑制剂, 能够升高活性肠促胰岛素激素的浓度, 以葡萄糖依赖性的方式刺激胰岛素释放, 降低循环中的胰高血糖素水平, 被认为是治疗糖尿病的有价值的药物。

[0003] 利格列汀 (Linagliptin, 结构式如式1所示), 是一种二肽基肽酶IV抑制剂, 化学名为1-[(4-甲基-喹唑啉-2-基) 甲基]-3-甲基-7-(2-丁炔-1-基)-8-[3-(R)-氨基-哌啶-1-基]-黄嘌呤, 由勃林格殷格翰公司研制。本品与二甲双胍和磺脲类药物联合使用, 配合饮食控制和运动, 可用于成年2型糖尿病患者的血糖控制。



[0005] 利格列汀结构中含有伯胺基, 可与还原糖及其它反应性羰基及羧酸官能团等发生反应, 因此表现为与多种药用辅料如微晶纤维素、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖、麦芽糊精等不相容, 易发生降解, 给制备优良的利格列汀制剂带来困难。

[0006] 中国专利CN101437493A公开了一种利格列汀制剂, 包含第一稀释剂、第二稀释剂、粘合剂、崩解剂及润滑剂。其中, 稀释剂为纤维素粉末、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙, 赤藓醇、低取代羟丙基纤维素、甘露糖醇、预胶化淀粉或木糖醇, 崩解剂为玉米淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮, 润滑剂为滑石粉、聚乙二醇、山嵛酸钙、硬脂酸钙、氢化蓖麻油或硬脂酸镁; 粘合剂为共聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮。优选处方为: 第一稀释剂为甘露糖醇, 第二稀释剂为预胶化淀粉, 粘合剂为共聚乙烯吡咯烷酮, 崩解剂为玉米淀粉、润滑剂为硬脂酸镁。但该专利中并没有给出所制备利格列汀制剂的效果如稳定性如何。而本申请发明人依据其公开处方工艺制备得到的利格列汀制剂在稳定性、片剂硬度和脆碎度等方面都不合格。

[0007] 因此, 还需要对利格列汀制剂处方工艺进行研究, 以期得到质量优良的制剂产品。

发明内容

[0008] 本申请发明人对利格列汀制剂处方工艺进行了深入研究,对现有技术中利格列汀制剂不合格原因进行了多方面考察,如:①将CN101437493A公开处方中的粘合剂由共聚乙烯吡咯烷酮替换为羟丙基纤维素(HPC)和羟丙甲基纤维素(HMPC)等,发现所得利格列汀片剂仍然稳定性较差,加速稳定性研究放置6个月,有关物增长较快,溶出度明显降低;②将崩解剂由玉米淀粉替换为崩解性较强的低取代羟丙基纤维素(L-HPC),发现所得利格列汀片剂溶出度虽然有所提高,但有关物仍增长较快;③将第一稀释剂由甘露糖醇替换为山梨醇,发现所得利格列汀片剂稳定性无明显改善。偶然的,发明人发现:当去除制剂处方中的粘合剂如共聚乙烯吡咯烷酮时,制备所得利格列汀制剂稳定性良好,加速稳定性研究放置6个月,有关物无明显增加,溶出度无明显变化,这可能与利格列汀与多种辅料的不相容性,其制剂处方中包含的辅料种类不宜过多相关。

[0009] 硬度和脆碎度对片剂的崩解、主药的溶出度都有直接影响。本申请发明人对利格列汀片剂的硬度和脆碎度不合格原因进行了摸索,意外发现,甘露糖醇的粒径对利格列汀片剂的硬度和脆碎度影响很大,当甘露糖醇的粒径大于30 μm 时,所得利格列汀片剂的硬度和脆碎度不合格。

[0010] 因此,本发明要解决的技术问题在于提供一种稳定性良好、片剂的各项检测指标如硬度、脆碎度及溶出度等都合格的优良的利格列汀制剂及其制备方法。

[0011] 因此,本发明一方面提供一种包含利格列汀的药物组合物,由作为活性成分的利格列汀或其盐,以及药用辅料甘露糖醇、预胶化淀粉、玉米淀粉及硬脂酸镁组成。

[0012] 优选地,所述包含利格列汀的药物组合物的组分及重量百分比(%)为:

组分	重量百分比(%)
活性成分	1-5
甘露糖醇	50-80
预胶化淀粉	10-40
玉米淀粉	5-20
硬脂酸镁	0.3-1.5

[0013] 进一步优选地,所述包含利格列汀的药物组合物的组分及重量百分比(%)为:

组分	重量百分比 (%)
活性成分	2-3
甘露糖醇	60-70
预胶化淀粉	15-25
玉米淀粉	5-15
硬脂酸镁	0.5-1.0

[0016] 进一步优选地,所述包含利格列汀的药物组合物的组分及重量百分比 (%) 为:

组分	重量百分比 (%)
活性成分	2.8
甘露糖醇	60-70
预胶化淀粉	15-25
玉米淀粉	5-15
硬脂酸镁	0.5-1.0

[0018] 其中:

[0019] 所述活性成分为利格列汀盐时,所述重量百分比为将其折算成相应利格列汀重量所占的百分比。

[0020] 所述预胶化淀粉可为全部预胶化淀粉或部分预胶化淀粉,如美国卡乐康生产的 Srarch 1500,湖州展望药业有限公司、安徽山河药用辅料股份有限公司等生产的预胶化淀粉。

[0021] 本发明另一方面还提供一种本发明所述的包含利格列汀的药物组合物在制备药物制剂中的用途。

[0022] 本发明另一方面还提供一种药物制剂,包含本发明所述的包含利格列汀的药物组合物。

[0023] 本发明所述药物制剂用于口服给药,可以为片剂、胶囊、颗粒剂,优选为片剂,所述片剂包括普通片和膜包衣片。

[0024] 优选地,当所述药物制剂为片剂时,所述甘露糖醇粒径小于 $30\mu\text{m}$,更优选为小于 $20\mu\text{m}$,进一步优选为小于 $10\mu\text{m}$ 。

[0025] 优选地,当所述药物制剂为膜包衣片时,所用薄膜衣材料为含胃溶型高分子材料,任选地,所述膜包衣片的包衣层还包含增塑剂、遮光剂、色素,所述胃溶型高分子材料选自羟丙甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC)、聚乙烯醇 (PVA)、丙烯酸树脂 VI 号和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 中的一种或几种,所述增塑剂选自丙二醇、蓖麻油、聚乙二醇、硅油、甘油、邻苯二甲酸二乙酯或二丁酯中的一种或几种,所述遮光剂选自二氧化钛,所述色素选自苋菜

红、胭脂红、柠檬黄、日落黄及靛蓝中的一种或几种；所述薄膜衣材料也可从商业上购买如易释丽胃溶型包衣系列、欧巴代胃溶型包衣系列等。包衣所用粘合剂为适宜浓度的乙醇溶液或水，优选为水或85%的乙醇溶液（体积百分比浓度）。薄膜衣材料以能提供膜包衣片芯重量的约3~4%的量来使用。

[0026] 本发明的包含利格列汀的药物组合物所制备制剂经将溶出度和有关物质测定，均符合药物质量标准。将本发明利格列汀制剂经模拟上市包装后，进行稳定性试验，试验结果表明本发明利格列汀制剂稳定性良好。当本发明利格列汀制剂为片剂时，所得片剂硬度和脆碎度良好，崩解和溶出均符合药物质量标准。因此，本发明利格列汀制剂是一种稳定性良好、各项检测指标如硬度、脆碎度及溶出度等都符合药物质量标准的优良制剂。

[0027] 本发明另一方面还提供一种上述利格列汀药物组合物的制备方法，包括：将活性成分利格列汀或其盐与甘露糖醇、预交化淀粉、玉米淀粉进行混合，混匀，加入纯化水制粒，然后将湿颗粒进行干燥，再加入硬脂酸镁，混匀，即得利格列汀药物组合物。

[0028] 其中：

[0029] 所述干燥温度为40~60℃，干燥终点为至水分≤3.5%。

[0030] 优选地，将所得湿颗粒进行整粒，所述整粒所用筛网孔径为1.6mm-3mm。

[0031] 优选地，将干燥后颗粒进行整粒，所述整粒所用筛网孔径为1mm-2mm。

[0032] 本发明另一方面还提供一种包含本发明所述的包含利格列汀的药物组合物的药物制剂的制备方法，包括：

[0033] 将本发明的包含利格列汀的药物组合物装入胶囊壳，即得利格列汀胶囊；

[0034] 或将本发明的包含利格列汀的药物组合物进行压片，任选进行包衣，即得利格列汀片剂，其中，包衣增重约为片芯的3~4%；

[0035] 或将本发明的包含利格列汀的药物组合物直接分装成袋，即得利格列汀颗粒剂。

[0036] 本发明利格列汀药物组合物减少了辅料种类，增加了制剂稳定性，减少了原辅料成本，并且通过控制关键辅料甘露糖醇的粒径，解决了利格列汀片剂的硬度和脆碎度的问题，所得片剂各项指标尤其是溶出度均符合药物质量标准，且工艺简单，更适合于规模化生产。

具体实施方式

[0037] 通过下列实施例进一步阐述了本发明，但是不应该构成对本发明的任何限制。

[0038] 实施例1：包含利格列汀的药物组合物

[0039] 处方组成(1000单位剂量)

成分	用量 g	重量百分比%
利格列汀	5.0	2.8
甘露糖醇	120.1	66.7
[0040] 预胶化淀粉 (Starch 1500)	36.0	20.0
玉米淀粉	18.0	10.0
硬脂酸镁	0.9	0.5
总重	180	-----

[0041] 制备工艺:

[0042] 将利格列汀原料与甘露糖醇、预胶化淀粉、玉米淀粉在高切应力混合器中混合均匀,加入纯化水制粒,并将湿颗粒任选用1.6mm-3mm筛网进行湿整颗粒。将湿颗粒进行干燥,干燥物料温度为40~60℃,干燥至水分≤3.5%。干颗粒经1mm-2mm筛网整粒后,加入硬脂酸镁混合,得包含利格列汀的药物组合物。

[0043] 实施例2:包含利格列汀的药物组合物

[0044] 处方组成同实施例1,只是将预胶化淀粉替换为湖州展望药业有限公司生产的预胶化淀粉。

[0045] 制备工艺同实施例1。

[0046] 实施例3:利格列汀胶囊

[0047] 将实施例1所得的包含利格列汀的药物组合物装入胶囊壳,即得利格列汀胶囊。

[0048] 实施例4:利格列汀颗粒剂

[0049] 将实施例2所得的包含利格列汀的组合物直接分装成袋,即得利格列汀颗粒剂。

[0050] 实施例5:利格列汀胶囊(加入粘合剂共聚维酮)

[0051] 处方组成(1000粒)

成分	用量 g	重量百分比%
利格列汀	5.0	2.8
甘露糖醇	114.7	63.7
[0052] 预胶化淀粉 (Starch RX1500)	36.0	20.0
玉米淀粉	18.0	10.0
共聚维酮	5.4	3
硬脂酸镁	0.9	0.5
总重	180	-----

[0053] 制备工艺:

[0054] 将利格列汀原料与甘露糖醇、预胶化淀粉、玉米淀粉、共聚维酮在高切应力混合器中混合均匀,加入纯化水制粒,并将湿颗粒任选用1.6mm-3mm筛网进行湿整颗粒。将湿颗粒

进行干燥,干燥物料温度为40~60℃,干燥至水分 \leq 3.5%。干颗粒经1mm-2mm筛网整粒后,加入硬脂酸镁混合,得包含利格列汀的药物组合物;

[0055] 将所得包含利格列汀的药物组合物装入将囊壳,即得利格列汀胶囊。

[0056] 实施例:6:稳定性考察

[0057] 将实施例3-5所得利格列汀制剂样品用铝塑泡罩包装,在加速条件下40℃ \pm 2℃/75%RH \pm 5%RH放置6个月,分别于0、1、2、3和6月取样,进行样品的有关物、溶出度检测,结果如下:

样品	考察项目	时间(月)				
		0	1	2	3	6
实施例 3	有关物%	0.13	0.15	0.22	0.28	0.41
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度%(15min)	100.1	99.8	100.1	100.3	100.1
实施例 4	有关物%	0.12	0.16	0.23	0.30	0.41
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度%(15min)	100.0	99.9	100.0	100.1	100.2
实施例 5	有关物%	0.14	0.21	0.30	0.42	0.74
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度%(15min)	91.2	90.3	89.1	88.5	85.7

[0059] 实验结果表明,本发明利格列汀制剂稳定性良好。在稳定性放置过程中,本发明利格列汀制剂有关物增长较少,6个月仅增长了不到0.3%,溶出度几乎无变化;而处方中加入共聚维酮的利格列汀制剂0天溶出度较低,约为90%,在加速稳定性放置过程中,有关物质增长较快,6个月增长了0.6%,溶出度明显降低,6个月已低至85%。

[0060] 实施例6-13:利格列汀片(甘露糖醇粒径的考察)

[0061] 实施例6-9处方组成同实施例1,实施例10-13处方组成同实施例5,

[0062] 制备工艺:分别参照实施例1和5制备工艺,只是将所得利格列汀药物组合物进行压片(用旋转压片机压片,压片机主压压力约40KN),得利格列汀片

实施例	甘露糖醇粒径(μ m)	硬度 kg/cm ²	脆碎度%	外观	溶出度%(15min)
6	<50	4.3	1.1	嗑边明显	99.7
7	<30	6.3	0.4	略有嗑边	100.1
8	<20	8.3	0.2	光洁、完整	99.5
9	<10	9.1	0.1	光洁、完整	100.2
10	<50	4.4	1.1	嗑边明显	---
11	<30	6.1	0.5	略有嗑边	91.7
12	<20	8.4	0.3	光洁、完整	91.1
13	<10	9.0	0.1	光洁、完整	90.9

[0064] 实验结果表明:甘露糖醇粒径对利格列汀片的硬度和脆碎度影响较大,当甘露糖醇的粒径大于30 μ m时,所得利格列汀片剂的硬度和脆碎度不合格;当甘露糖醇的粒径<30 μ m时,利格列汀片剂的硬度和脆碎度合格,当甘露糖醇的粒径<20 μ m,利格列汀片剂的硬度和脆碎度更佳,当甘露糖醇的粒径<10 μ m时,利格列汀片剂的硬度和脆碎度最佳。

[0065] 以下实施例中利格列汀片剂的制备将采用粒径 $<10\mu\text{m}$ 的甘露糖醇。

[0066] 实施例14:利格列汀片

[0067] 处方组成(1000片)

成分	用量g	重量百分比%
利格列汀	5.0	2.8
甘露糖醇	118.3	65.7
预胶化淀粉(Starch 1500)	36.0	20.0
玉米淀粉	18.0	10.0
硬脂酸镁	1.8	1.0
片重	180	-----

[0069] 制备过程:同实施例6-9,

[0070] 所得利格列汀片的溶出度(15min)为95.8%。

[0071] 实施例15:利格列汀片

[0072] 处方组成(1000片)

成分	用量g	重量百分比%
利格列汀	5.0	2.8
甘露糖醇	118.3	65.7
预胶化淀粉(Starch 1500)	36.0	20.0
玉米淀粉	18.0	10.0
硬脂酸镁	2.7	1.5
片重	180	-----

[0074] 制备过程:同实施例6-9。

[0075] 所得利格列汀片的溶出度(15min)为90.4%。

[0076] 从实施例9、14和15实验结果可以看出,利格列汀制剂中润滑剂硬脂酸镁的用量对溶出度也有一定影响,当润滑剂重量百分比为0.5-1.5%时,溶出度均在90%以上,但随着润滑剂用量的增加,溶出度呈下降趋势,因此本发明利格列汀制剂中润滑剂的重量百分比优选为0.5-1.5%,更优选为0.5-1%。

[0077] 实施例16:利格列汀膜包衣片

[0078] 处方组成(1000片)

成分		用量 g	重量百分比%
[0079] 片芯	利格列汀	5.0	2.8
	甘露糖醇	120.1	66.7
	预胶化淀粉 (Starch 1500)	36.0	20.0
	玉米淀粉	18.0	10.0
	硬脂酸镁	0.9	0.5
	片重	180	-----
包衣	膜包衣材料 欧巴代®	5.4	3

[0080] 制备过程:

[0081] 参照实施例6-9制备方法,只是压片后,再进行包衣,包衣增重为片芯的3%,即得利格列汀膜包衣片。

[0082] 实施例17:利格列汀片剂的稳定性考察

[0083] 将实施例9和实施例16所得利格列汀片样品用铝塑泡罩包装,在加速 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ 条件下放置6个月,分别于0、1、2、3和6月取样,进行样品的有关物、溶出度检测,结果如下:

样品	考察项目	时间 (月)				
		0	1	2	3	6
[0084] 实施例 9	有关物%	0.13	0.17	0.24	0.30	0.43
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度% (15min)	100.0	99.7	100.1	100.2	100.2
实施例 16	有关物%	0.14	0.15	0.18	0.24	0.34
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度% (15min)	99.7	99.8	100.1	99.7	99.8

[0085] 实验结果表明,本发明利格列汀包衣片稳定性略优于普通片,但均具有良好的稳定性,在加速稳定性放置过程中,两者溶出度均几乎无变化;有关物增长均较少,普通片6个月仅增长了0.3%,包衣片6个月仅增长了0.2%。

[0086] 对比例1-4:利格列汀胶囊(处方考察)

[0087]

处方组成 对比例	利格列汀 用量 g	第一稀释剂		第二稀释剂		崩解剂		粘合剂		润滑剂	
		成分	用量 g	成分	用量 g	成分	用量 g	成分	用量 g	成分	用量 g
1	5.0	甘露糖醇	114.7	预胶化淀粉	36.0	玉米淀粉	18.0	羟丙基纤维素	5.4	硬脂酸镁	0.9
2	5.0	甘露糖醇	114.7	预胶化淀粉	36.0	玉米淀粉	18.0	羟丙甲基纤维素	5.4	硬脂酸镁	0.9
3	5.0	甘露糖醇	114.7	预胶化淀粉	36.0	L-HPC	18.0	共聚维酮	5.4	硬脂酸镁	0.9
4	5.0	山梨醇	114.7	预胶化淀粉	36.0	玉米淀粉	18.0	共聚维酮	5.4	硬脂酸镁	0.9

[0088] 备注:所用预胶化淀粉均为Starch 1500。

[0089] 制备工艺:

[0090] 将利格列汀原料与第一稀释剂、第二稀释剂、崩解剂、粘合剂在高切应力混合器中混合均匀,加入纯化水制粒,并将湿颗粒任选用1.6mm-3mm筛网进行湿整颗粒。将湿颗粒进行干燥,干燥物料温度为40~60℃,干燥至水分≤3.5%。干颗粒经1mm-2mm筛网整粒后,加入润滑剂混合,得利格列汀药物组合物。将所得利格列汀药物组合物装入将囊壳,即得利格列汀胶囊。

[0091] 稳定性考察:

[0092] 将对比例1-4所得利格列汀胶囊样品用铝塑泡罩包装,在加速40℃±2℃/75%RH±5%RH条件下放置6个月,分别于0、1、2、3和6月取样,进行样品的有关物、溶出度检测,结果如下:

[0093]

样品	考察项目	时间(月)				
		0	1	2	3	6
对比例 1	有关物%	0.13	0.22	0.31	0.38	0.62
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度%(15min)	90.2	90.1	88.9	88.5	87.7
对比例 2	有关物%	0.14	0.21	0.30	0.41	0.66
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度%(15min)	91.1	90.8	90.1	88.7	88.1
对比例 3	有关物%	0.14	0.25	0.33	0.46	0.71
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度%(15min)	97.5	97.6	97.4	97.5	97.4
对比例 4	有关物%	0.13	0.29	0.42	0.54	0.85
	对映异构体%	未检出	—	—	未检出	未检出
	溶出度%(15min)	91.7	91.0	90.1	88.3	85.2

[0094] 实验结果表明,将CN101437493A公开处方中的粘合剂替换为羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素,或将第一稀释剂由甘露糖醇替换为山梨醇,发现所得到利格列汀片剂稳定性无明显改善,加速稳定性研究放置6个月,有关物增长较快,溶出度明显降低;将崩解剂替换为L-HPC,虽然溶出度有所提高,但稳定性较差,加速稳定性研究放置6个月,有关物增长较快。

[0095] 综上,本发明的利格列汀制剂是一种稳定性好,各项指标如硬度、脆碎度及溶出度均符合药品质量标准的优良制剂,且药用辅料种类少,工艺简单,更适合规模化生产。