



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105663131 B

(45)授权公告日 2017.04.05

(21)申请号 201610009632.3

A61K 47/38(2006.01)

(22)申请日 2016.01.08

A61K 47/32(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105663131 A

(56)对比文件

(43)申请公布日 2016.06.15

CN 103385878 A, 2013.11.13, 全文, 特别是权利要求1-3.

(66)本国优先权数据

201511031680.4 2015.12.31 CN

CN 103371981 A, 2013.10.30, 全文, 特别是说明书第2-3页.

(73)专利权人 成都苑东生物制药股份有限公司

地址 611731 四川省成都市高新区西源大道8号

杨欣等. 瑞格列奈二甲双胍片制备工艺研究.《中国药师》.2015, 第18卷(第3期), 第493-496页.

(72)发明人 王颖 伍熹 黄磊

审查员 王慧研

(51) Int. Cl.

A61K 31/451(2006.01)

A61K 31/155(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

权利要求书5页 说明书19页

(54)发明名称

一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明提供一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,处方中崩解剂的用量较现有技术大大减少;工艺方面采用预先制备微晶纤维素颗粒,将瑞格列奈配制成溶液,通过流化床喷雾在微晶纤维素颗粒上制备瑞格列奈颗粒,再与二甲双胍颗粒混合压片。所制得的瑞格列奈二甲双胍片产品稳定,难溶性药物瑞格列奈与水溶性药物盐酸二甲双胍均按要求同步释放,生物利用度较现有技术更优;同时解决低剂量药物瑞格列奈混合不均匀的问题,大大促进了药效的发挥。

1. 一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在于,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	1~2mg
	泊洛沙姆	0.2~0.9mg
	葡甲胺	0.5~1.0mg
	聚维酮 K30	0.6~1.2mg
	微晶纤维素颗粒	15~36mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	8~12mg
	聚维酮 K30	16~22mg
	聚乙二醇 6000	4~6mg
外加	波拉克林钾	4.5~9.0mg
	微晶纤维素	10~20mg
	硬脂酸镁	1~3mg

2. 根据权利要求1所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在于,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	1mg
	泊洛沙姆	0.2mg
	葡甲胺	0.5mg
	聚维酮 K30	0.6mg
	微晶纤维素颗粒	15mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	8mg
	聚维酮 K30	16mg
	聚乙二醇 6000	4mg
外加	波拉克林钾	4.5mg
	微晶纤维素	10mg
	硬脂酸镁	1mg

3. 根据权利要求1所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在于,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
	泊洛沙姆	0.9mg

	葡甲胺	1.0mg
	聚维酮 K30	1.2mg
	微晶纤维素颗粒	36mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	12mg
	聚维酮 K30	22mg
	聚乙二醇 6000	6mg
外加	波拉克林钾	9.0mg
	微晶纤维素	20mg
	硬脂酸镁	3mg

4. 根据权利要求1所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在於,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	1mg
	泊洛沙姆	0.9mg
	葡甲胺	1.0mg
	聚维酮 K30	1.2mg
	微晶纤维素颗粒	36mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	10mg
	聚维酮 K30	20mg
	聚乙二醇 6000	5mg
外加	波拉克林钾	9.0mg
	微晶纤维素	20mg
	硬脂酸镁	3mg

5. 根据权利要求1所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在於,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
	泊洛沙姆	0.9mg
	葡甲胺	1.0mg
	聚维酮 K30	1.2mg
	微晶纤维素颗粒	36mg

二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	10mg
	聚维酮 K30	20mg
	聚乙二醇 6000	5mg
外加	波拉克林钾	9.0mg
	微晶纤维素	20mg
	硬脂酸镁	3mg

6. 根据权利要求1所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在于,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
	泊洛沙姆	0.4mg
	葡甲胺	0.8mg
	聚维酮 K30	0.6mg
	微晶纤维素颗粒	30mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	9mg
	聚维酮 K30	20mg
	聚乙二醇 6000	4mg
外加	波拉克林钾	7.5mg
	微晶纤维素	18mg
	硬脂酸镁	2mg

7. 根据权利要求1所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在于,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	1mg
	泊洛沙姆	0.6mg
	葡甲胺	0.5mg
	聚维酮 K30	1.0mg
	微晶纤维素颗粒	25mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	11mg
	聚维酮 K30	18mg

	聚乙二醇 6000	6mg
外加	波拉克林钾	5.5mg
	微晶纤维素	15mg
	硬脂酸镁	2mg

8. 根据权利要求1所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,其特征在于,每单位制剂中各组分的质量为:

瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
	泊洛沙姆	0.5mg
	葡甲胺	0.7mg
	聚维酮 K30	1.0mg
	微晶纤维素颗粒	20mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	9mg
	聚维酮 K30	18mg
	聚乙二醇 6000	6mg
外加	波拉克林钾	8.5mg
	微晶纤维素	16mg
	硬脂酸镁	2mg

9. 一种权利要求1~8任一项所述的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 制备瑞格列奈溶液:将处方量的泊洛沙姆、葡甲胺和聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入处方量的瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;

(2) 制备瑞格列奈颗粒:取处方量的微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为1.0~2.0Pa,启动供液泵,将步骤(1)制得的瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后,干燥,得到瑞格列奈颗粒;

(3) 制备二甲双胍颗粒:取处方量的盐酸二甲双胍,加入处方量的聚维酮K30、山梨醇、聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;

(4) 混合步骤(2)制得的瑞格列奈颗粒与步骤(3)制得的二甲双胍颗粒,在混合颗粒中加入处方量的波拉克林钾、微晶纤维素,混合20min,再加入处方量的硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;

(5) 压片。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述微晶纤维素颗粒采用以下方法制备:将微晶纤维素和聚维酮K30依次加入制粒锅内,混合10min;在搅拌同时缓缓加水,制软材;将制备的软材用挤出机进行挤出,筛板孔径为0.8mm,将挤出的物料转入滚圆机进行滚圆,转速160~300rpm;将滚圆的物料转入干燥机,进风温度设为50~70℃,当水分为2%~8%时,停止干燥;将干燥好的颗粒用40~60目的筛网进行筛分,即得微晶纤维素颗粒。

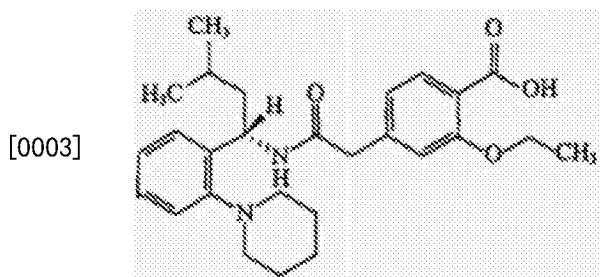
一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物及其制备方法

技术领域

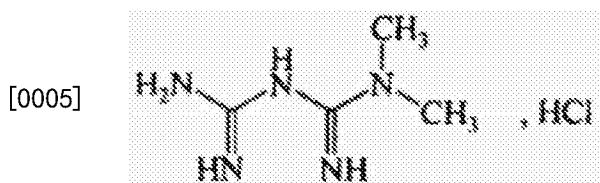
[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 瑞格列奈二甲双胍片,主药成分为瑞格列奈和盐酸二甲双胍。瑞格列奈,化学名为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,化学结构式为:



[0004] 二甲双胍,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,化学结构式为:



[0006] 瑞格列奈和盐酸二甲双胍的复方组合物会从两个不同途径控制血糖含量。盐酸二甲双胍是双胍类降糖药物,它通过抑制肝糖原异生作用,降低肝糖输出,同时抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,能明显改善患者的耐糖量和高胰岛素血症,改善人体对胰岛素的自然反应;与胰岛素作用不同,它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。瑞格列奈是非磺酰脲类促胰岛素分泌药,其与胰岛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,促进餐后胰岛素分泌,从而较快降低餐后2小时血糖(PPG)。二者合用具有良好的协同效应,比单独用药更能有效地控制血糖,因此,开发复方瑞格列奈盐酸二甲双胍片会带来良好的经济效益及社会效益。

[0007] 本领域技术人员致力于开发瑞格列奈和盐酸二甲双胍的复方制剂。但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,采用常规的工艺制备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。采用常规的工艺很难满足其在体内外的同步释放要求。另外,根据上市产品可知,复方制剂中瑞格列奈与盐酸二甲双胍的剂量差异巨大,在制备过程中小剂量的瑞格列奈面临混合不均匀的难题。

[0008] 为解决上述问题,原研公司专利CN 101516347A公开了一种包含二甲双胍和瑞格列奈的药物制剂,通过在混合之前将瑞格列奈制成预制剂且该预制剂具有与pH值无关的溶出特性和特定的相对湿度,以获得低剂量低溶解度瑞格列奈均匀分散在高剂量高水溶性盐酸二甲双胍中,且这两种活性物质都能够以所需速率释放的效果。然而,该专利公开的技术方案需要严格控制瑞格列奈预制剂的相对湿度,该专利所采用干燥剂包干燥的步骤难以应用于生产放大中。另外,其说明书中并未公开所制得的组合物中两种药效成分的释放效果,以及其在体内的生物利用度等信息。本领域技术人员无法获知,采用该专利公开的技术方案是否能够达到其宣称的改善释放的技术效果。

[0009] 中国专利CN103251593A公开了一种包含瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物。该专利采用预先制备含瑞格列奈的颗粒I,将瑞格列奈与碱性剂、增溶剂、适量粘合剂溶解于适量水中制成溶液,将该溶液喷洒到适量的填充剂如胶体二氧化硅中,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。该专利制得的瑞格列奈二甲双胍片含量均匀度 $A+1.8S=8.3$ 。由于该方法需要严格控制颗粒水分,并且需要研磨来控制粒径,生产操作要求较高,且研磨过程中损耗较大。

[0010] 中国专利CN103070864A提供了一种制备瑞格列奈二甲双胍药物制剂方法。将瑞格列奈、葡甲胺、泊洛沙姆及聚维酮溶解于50%乙醇中,将盐酸二甲双胍与一定的辅料置于流化床中进行热熔制粒;然后将瑞格列奈溶液喷入流化床中,进行一步制粒。该操作将热熔制粒与一步制粒技术相结合,操作较简便,然后研究发现瑞格列奈与二甲双胍存在相互作用,采用该操作方法,瑞格列奈溶液直接喷雾在二甲双胍颗粒上,增大了两者的接触面,加速了其发生相互反应,不利于产品稳定。

[0011] 中国专利CN 101843617A公开了一种瑞格列奈盐酸二甲双胍的复方缓释制剂。通过分别在瑞格列奈和盐酸二甲双胍中加入一定量的骨架材料,将其制备成缓释制剂,从而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。然而制备复方缓释制剂所需的缓释材料价格较昂贵,对制剂设备的要求也比较高,从而增加了生产成本。

发明内容

[0012] 本发明的目的是提供一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,在确保产品稳定的前提下,实现难溶性药物瑞格列奈与水溶性药物盐酸二甲双胍均按要求同步释放;同时解决低剂量药物瑞格列奈混合不均匀的问题。

[0013] 为实现上述目的,本发明提供一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

	瑞格列奈	1~2mg
	泊洛沙姆	0.2~0.9mg
	葡甲胺	0.5~1.0mg
	聚维酮 K30	0.6~1.2mg
	微晶纤维素颗粒	15~36mg
[0014] 二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	8~12mg
	聚维酮 K30	16~22mg
	聚乙二醇 6000	4~6mg
外加	波拉克林钾	4.5~9.0mg
	微晶纤维素	10~20mg
	硬脂酸镁	1~3mg

[0015] 进一步的,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

	瑞格列奈	1mg
	泊洛沙姆	0.2mg
	葡甲胺	0.5mg
	聚维酮 K30	0.6mg
	微晶纤维素颗粒	15mg
[0016] 二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	8mg
	聚维酮 K30	16mg
	聚乙二醇 6000	4mg
外加	波拉克林钾	4.5mg
	微晶纤维素	10mg
	硬脂酸镁	1mg

[0017] 或者,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

[0018] 瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
	泊洛沙姆	0.9mg

	葡甲胺	1.0mg
	聚维酮 K30	1.2mg
	微晶纤维素颗粒	36mg
[0019] 二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	12mg
	聚维酮 K30	22mg
	聚乙二醇 6000	6mg
外加	波拉克林钾	9.0mg
	微晶纤维素	20mg
	硬脂酸镁	3mg

[0020] 或者,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

	瑞格列奈	1mg
	泊洛沙姆	0.9mg
	葡甲胺	1.0mg
	聚维酮 K30	1.2mg
	微晶纤维素颗粒	36mg
[0021] 二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
	山梨醇	10mg
	聚维酮 K30	20mg
	聚乙二醇 6000	5mg
外加	波拉克林钾	9.0mg
	微晶纤维素	20mg
	硬脂酸镁	3mg

[0022] 或者,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

[0023]	瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
		泊洛沙姆	0.9mg
		葡甲胺	1.0mg
		聚维酮 K30	1.2mg
		微晶纤维素颗粒	36mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg	
	山梨醇	10mg	

[0024]		聚维酮 K30	20mg
		聚乙二醇 6000	5mg
	外加	波拉克林钾	9.0mg
		微晶纤维素	20mg
		硬脂酸镁	3mg

[0025] 或者,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

[0026]	瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
		泊洛沙姆	0.4mg
		葡甲胺	0.8mg
		聚维酮 K30	0.6mg
		微晶纤维素颗粒	30mg
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg	
	山梨醇	9mg	
	聚维酮 K30	20mg	
	聚乙二醇 6000	4mg	
外加	波拉克林钾	7.5mg	
	微晶纤维素	18mg	
	硬脂酸镁	2mg	

[0027] 或者,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

	瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	1mg
		泊洛沙姆	0.6mg
		葡甲胺	0.5mg
		聚维酮 K30	1.0mg
		微晶纤维素颗粒	25mg
[0028]	二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
		山梨醇	11mg
		聚维酮 K30	18mg
		聚乙二醇 6000	6mg
外加		波拉克林钾	5.5mg
		微晶纤维素	15mg
		硬脂酸镁	2mg

[0029] 或者,每单位制剂的药物组合物中各组分的质量为:

	瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2mg
		泊洛沙姆	0.5mg
		葡甲胺	0.7mg
		聚维酮 K30	1.0mg
		微晶纤维素颗粒	20mg
[0030]	二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500mg
		山梨醇	9mg
		聚维酮 K30	18mg
		聚乙二醇 6000	6mg
外加		波拉克林钾	8.5mg
		微晶纤维素	16mg
		硬脂酸镁	2mg

[0031] 本发明还提供了一种上述瑞格列奈二甲双胍片药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0032] (1) 制备瑞格列奈溶液:将处方量的泊洛沙姆、葡甲胺和聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入处方量的瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;

[0033] (2) 制备瑞格列奈颗粒:取处方量的微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进

风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为1.0~2.0Pa,启动供液泵,将步骤(1)制得的瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后,干燥,得到瑞格列奈颗粒;

[0034] (3) 制备二甲双胍颗粒:取处方量的盐酸二甲双胍,加入处方量的聚维酮K30、山梨醇、聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;

[0035] (4) 混合步骤(2)制得的瑞格列奈颗粒与步骤(3)制得的二甲双胍颗粒,在混合颗粒中加入处方量的波拉克林钾、微晶纤维素,混合20min,再加入处方量的硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;

[0036] (5) 压片。

[0037] 其中,本发明通过以下方法制备微晶纤维素颗粒:将微晶纤维素和聚维酮K30依次加入制粒锅内,混合10min;在搅拌同时缓缓加水,制软材;将制备的软材用挤出机进行挤出,筛板孔径为0.8mm,将挤出的物料转入滚圆机进行滚圆,转速160~300rpm;将滚圆的物料转入干燥机,进风温度设为50~70℃,当水分为2%~8%时,停止干燥;将干燥好的颗粒用40~60目的筛网进行筛分,即得微晶纤维素颗粒。

[0038] 本发明制备的瑞格列奈二甲双胍片药物组合物具有以下优点:

[0039] (1) 本发明处方中波拉克林钾的用量较现有技术大大减少,所制得的瑞格列奈二甲双胍片中难溶性的瑞格列奈与水溶性的盐酸二甲双胍均能按照各自要求同步释放,溶出行为良好,有利于药物在体内吸收;

[0040] (2) 预先制备微晶纤维素颗粒,再将瑞格列奈配制成溶液,采用流化床喷雾在微晶纤维素颗粒上制备瑞格列奈颗粒,改善了低剂量瑞格列奈混合不均匀的问题,同时有利于瑞格列奈快速溶出,大大促进了药效的发挥;

[0041] (3) 本发明瑞格列奈颗粒制备过程中,不需对其水分和颗粒粒度进行特别控制,操作简便,有利于社会化大生产;

[0042] (4) 分别制备瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒,再混合,最大限度减少了两活性成分的接触,避免其发生相互作用,提高了产品稳定性。

具体实施方式

[0043] 以下结合试验例和实施例对本发明作进一步的详细描述,但并非对本发明的限制,凡依照本发明公开内容所作的任何本领域的等同替换,均属于本发明的保护范围。

[0044] 微晶纤维素颗粒制备例:

[0045] 将51g微晶纤维素和9g聚维酮K30依次加入制粒锅内混合10min;在搅拌同时缓缓加水,制软材;将制备的软材用挤出机进行挤出,筛板孔径为0.8mm,将挤出的物料转入滚圆机进行滚圆,转速160~300rpm;将滚圆的物料转入干燥机,进风温度设为50~70℃,当水分为2%~8%时,停止干燥;将干燥好的颗粒用40~60目的筛网进行筛分,即得微晶纤维素颗粒,收率为90%,供以下实施例使用。

[0046] 实施例1:瑞格列奈二甲双胍片处方(以1000片计,单位:g):

	成分	用量	
[0047]	瑞格列奈	1	
	泊洛沙姆	0.2	
	葡甲胺	0.5	
	聚维酮 K30	0.6	
	微晶纤维素颗粒	15	
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500	
	山梨醇	8	
[0048]	聚维酮 K30	16	
	聚乙二醇 6000	4	
	外加	波拉克林钾	4.5
		微晶纤维素	10
		硬脂酸镁	1

[0049] 制备工艺:

[0050] 将0.2g泊洛沙姆、0.5g葡甲胺和0.6g聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入1g瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;取15g微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为1.0Pa,启动供液泵,将瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后干燥,得到瑞格列奈颗粒;取500g盐酸二甲双胍,加入16g聚维酮K30、8g山梨醇、4g聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;将瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒加入混合料斗中,混合20min,在混合颗粒中加入4.5g波拉克林钾、10g微晶纤维素,混合20min,再加入1g硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;压片,即得。

[0051] 实施例2:瑞格列奈二甲双胍片处方(以1000片计,单位:g):

	成分	用量
[0052] 瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2
	泊洛沙姆	0.9
	葡甲胺	1.0
	聚维酮 K30	1.2
	微晶纤维素颗粒	36
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500
	山梨醇	12
	聚维酮 K30	22
	聚乙二醇 6000	6
外加	波拉克林钾	9.0
	微晶纤维素	20
	硬脂酸镁	3

[0053] 制备工艺:

[0054] 将0.9g泊洛沙姆、1.0g葡甲胺和1.2g聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入2g瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;取36g微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为1.5Pa,启动供液泵,将瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后干燥,得到瑞格列奈颗粒;取500g盐酸二甲双胍,加入22g聚维酮K30、12g山梨醇、6g聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;将瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒加入混合料斗中,混合20min,在混合颗粒中加入9.0g波拉克林钾、20g微晶纤维素,混合20min,再加入3g硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;压片,即得。

[0055] 实施例3:瑞格列奈二甲双胍片处方(以1000片计,单位:g):

	成分	用量
[0056] 瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	1
	泊洛沙姆	0.9
	葡甲胺	1.0
	聚维酮 K30	1.2
	微晶纤维素颗粒	36
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500
	山梨醇	10
	聚维酮 K30	20
	聚乙二醇 6000	5
外加	波拉克林钾	9.0
	微晶纤维素	20
	硬脂酸镁	3

[0057] 制备工艺:

[0058] 将0.9g泊洛沙姆、1.0g葡甲胺和1.2g聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入1g瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;取36g微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为2.0Pa,启动供液泵,将瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后干燥,得到瑞格列奈颗粒;取500g盐酸二甲双胍,加入20g聚维酮K30、10g山梨醇、5g聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;将瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒加入混合料斗中,混合20min,在混合颗粒中加入9.0g波拉克林钾、20g微晶纤维素,混合20min,再加入3g硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;压片,即得。

[0059] 实施例4:瑞格列奈二甲双胍片处方(以1000片计,单位:g):

	成分	用量
[0060] 瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2
	泊洛沙姆	0.9
	葡甲胺	1.0
	聚维酮 K30	1.2
	微晶纤维素颗粒	36
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500
	山梨醇	10
	聚维酮 K30	20
	聚乙二醇 6000	5
外加	波拉克林钾	9.0
	微晶纤维素	20
	硬脂酸镁	3

[0061] 制备工艺:

[0062] 将0.9g泊洛沙姆、1.0g葡甲胺和1.2g聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入2g瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;取36g微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为1.6Pa,启动供液泵,将瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后干燥,得到瑞格列奈颗粒;取500g盐酸二甲双胍,加入20g聚维酮K30、10g山梨醇、5g聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;将瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒加入混合料斗中,混合20min,在混合颗粒中加入9.0g波拉克林钾、20g微晶纤维素,混合20min,再加入3g硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;压片,即得。

[0063] 实施例5:瑞格列奈二甲双胍片处方(以1000片计,单位:g):

	成分	用量
[0064] 瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2
	泊洛沙姆	0.4
	葡甲胺	0.8
	聚维酮 K30	0.6

[0065]		微晶纤维素颗粒	30
	二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500
		山梨醇	9
		聚维酮 K30	20
		聚乙二醇 6000	4
外加	波拉克林钾	7.5	
	微晶纤维素	18	
	硬脂酸镁	2	

[0066] 制备工艺:

[0067] 将0.4g泊洛沙姆、0.8g葡甲胺和0.6g聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入2g瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;取30g微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为1.0Pa,启动供液泵,将瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后干燥,得到瑞格列奈颗粒;取500g盐酸二甲双胍,加入20g聚维酮K30、9g山梨醇、4g聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;将瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒加入混合料斗中,混合20min,在混合颗粒中加入7.5g波拉克林钾、18g微晶纤维素,混合20min,再加入2g硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;压片,即得。

[0068] 实施例6:瑞格列奈二甲双胍片处方(以1000片计,单位:g):

	成分	用量
[0069]	瑞格列奈	1
	泊洛沙姆	0.6
	葡甲胺	0.5
	聚维酮 K30	1.0
	微晶纤维素颗粒	25
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500
	山梨醇	11
	聚维酮 K30	18
	聚乙二醇 6000	6
外加	波拉克林钾	5.5
	微晶纤维素	15

[0070]	硬脂酸镁	2
--------	------	---

[0071] 制备工艺:

[0072] 将0.6g泊洛沙姆、0.5g葡甲胺和1.0g聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入1g瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;取25g微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为2.0Pa,启动供液泵,将瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后干燥,得到瑞格列奈颗粒;取500g盐酸二甲双胍,加入18g聚维酮K30、11g山梨醇、6g聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;将瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒加入混合料斗中,混合20min,在混合颗粒中加入5.5g波拉克林钾、15g微晶纤维素,混合20min,再加入2g硬脂酸镁,混合得到总混颗粒;压片,即得。

[0073] 实施例7:瑞格列奈二甲双胍片处方(以1000片计,单位:g):

	成分	用量
[0074] 瑞格列奈颗粒	瑞格列奈	2
	泊洛沙姆	0.5
	葡甲胺	0.7
	聚维酮 K30	1.0
	微晶纤维素颗粒	20
二甲双胍颗粒	盐酸二甲双胍	500
	山梨醇	9
	聚维酮 K30	18
	聚乙二醇 6000	6
外加	波拉克林钾	8.5
	微晶纤维素	16
	硬脂酸镁	2

[0075] 制备工艺:

[0076] 将0.5g泊洛沙姆、0.7g葡甲胺和1.0g聚维酮K30加入适量水中,搅拌使物料完全溶解,再缓慢加入2g瑞格列奈,持续搅拌使溶解,制得瑞格列奈溶液;取20g微晶纤维素颗粒置于流化床顶喷锅中,设定进风温度为40~60℃,进风流量为60~150m³/h,雾化压力为1.2Pa,启动供液泵,将瑞格列奈溶液喷入流化床中进行制粒,喷液完成后干燥,得到瑞格列奈颗粒;取500g盐酸二甲双胍,加入18g聚维酮K30、9g山梨醇、6g聚乙二醇6000,置于制粒锅中,混合10min,搅拌同时缓缓加入适量水进行制粒,用筛板孔径为1.0mm筛网整粒,干燥,得到二甲双胍颗粒;将瑞格列奈颗粒与二甲双胍颗粒加入混合料斗中,混合20min,在混合颗粒中加入8.5g波拉克林钾、16g微晶纤维素,混合20min,再加入2g硬脂酸镁,混合得到总混

颗粒；压片，即得。

[0077] 对比制剂1：参照中国专利CN 101516347A实施例2的处方和工艺制备得到对比制剂1，规格：瑞格列奈/盐酸二甲双胍(2mg/500mg)；

[0078] 对比制剂2：参照中国专利CN 103070864A实施例1的处方和工艺制备得到对比制剂2，规格为：瑞格列奈/盐酸二甲双胍(1mg/500mg)。采用HPLC法测定对比制剂2的有关物质，其中瑞格列奈的总杂质为0.59%，二甲双胍的总杂质为0.47%。

[0079] 试验例1混合均匀性对比

[0080] 由于复方制剂中低剂量的瑞格列奈存在难以混合均匀的问题，因此需要对混合颗粒中瑞格列奈的混合均匀性进行考察。分别制备本发明实施例1、2、3、4和对比制剂1样品，并考察压片前总混颗粒中瑞格列奈的混合均匀性，试验结果如表1所示。

[0081] 混合均匀性测定方法：于混合机上表面的左上角、右下角与中间点，中间层的中间点，下表面的左下角、右上角与中间点取样，测定每个取样点瑞格列奈的含量，计算7组含量测定结果的RSD%。

[0082] 表1本发明实施例与对比制剂中瑞格列奈混合均匀性对比

[0083]

序号	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	对比制剂1
取样点1	100.6%	98.6%	99.2%	98.6%	103.4%
取样点2	98.9%	100.5%	98.5%	99.5%	94.5%
取样点3	99.1%	99.2%	99.3%	98.7%	102.6%
取样点4	98.5%	99.5%	100.8%	100.9%	95.4%
取样点5	100.8%	98.8%	99.6%	99.1%	93.4%
取样点6	99.5%	98.3%	100.7%	100.6%	92.8%
取样点7	98.7%	100.6%	98.6%	99.7%	102.7%
RSD%	0.92%	0.91%	0.92%	0.90%	4.93%

[0084] 结果表明，本发明实施例1、2、3、4样品各取样点样品中瑞格列奈混合均匀性测定的RSD%均不超过0.92%，混合颗粒非常均匀；而对比制剂1样品各取样点中瑞格列奈含量差异非常大，混合均匀性测定的RSD%为4.93%，远远大于本发明实施例样品的RSD%值，可见本发明实施例样品颗粒的混合效果显著优于对比制剂1样品。

[0085] 试验例2影响因素试验

[0086] 取本发明实施例3、4样品和对比制剂1样品，在高温(60℃)、高湿(25℃，RH92.5%)、光照(4500±500Lx)条件下放置10天，分别于第0天、10天取样进行含量、有关物质、溶出度(以pH5.0枸橼酸磷酸盐缓冲液900ml为溶出介质)以及瑞格列奈的含量均匀度(按照《中国药典》2015年版第四部通则0941)测定，考察样品在上述条件下的质量变化情况，试验结果参见表2。

[0087] 表2本发明实施例与对比制剂影响因素试验质量比较

[0088]

项目		样品	0 天	高温 10 天	高湿 10 天	光照 10 天
含量 (%)	瑞格列奈	实施例 3	99.5	99.3	99.1	99.4
	二甲双胍		99.8	99.7	99.7	99.9
	瑞格列奈	实施例 4	99.4	99.2	99.1	99.2
	二甲双胍		99.7	99.6	99.7	99.6
	瑞格列奈	对比制剂 1	97.7	97.4	97.2	97.6
	二甲双胍		98.2	97.9	97.4	98.2
有关物 质 (%)	瑞格列奈	实施例 3	0.08	0.20	0.15	0.22
	二甲双胍		0.05	0.07	0.06	0.06
	瑞格列奈	实施例 4	0.07	0.19	0.12	0.16
	二甲双胍		0.05	0.08	0.06	0.06
	瑞格列奈	对比制剂 1	0.22	0.49	0.43	0.45
	二甲双胍		0.17	0.26	0.21	0.20
15min 的溶出 度 (%)	瑞格列奈	实施例 3	97.2	97.1	96.6	96.9
	二甲双胍		97.6	97.7	97.6	97.3
	瑞格列奈	实施例 4	97.8	97.6	97.2	97.4
	二甲双胍		97.4	97.4	97.3	97.2
	瑞格列奈	对比制剂 1	89.3	88.8	86.5	89.0
	二甲双胍		97.4	97.5	97.3	97.3
瑞格列 奈含量 均匀度 (%)	实施例 3	1	98.5	98.6	97.7	98.4
		2	99.2	97.3	98.5	98.2
		3	97.6	99.3	97.3	97.7
		4	100.8	98.6	97.5	100.1
		5	98.5	100.2	100.2	98.1
		6	100.4	98.1	98.2	97.9
		7	99.1	100.7	98.7	100.7

[0089]

[0089]		8	98.7	99.4	100.8	98.6
		9	100.5	100.5	99.6	100.4
		10	100.3	98.4	100.5	98.2
		A+2.2S	3.01	3.33	3.94	3.63
	实施例 4	1	98.4	100.1	98.3	97.2
		2	99.8	98.7	97.5	97.9
		3	97.8	97.9	100.5	98.1
		4	100.5	100.6	98.4	96.8
		5	100.7	97.5	98.6	100.4
		6	98.5	97.1	96.9	98.4
		7	100.3	98.6	100.8	99.5
		8	98.7	101.1	98.6	100.8
		9	100.1	99.4	100.7	99.6
		10	98.5	100.4	98.1	100.3
		A+2.2S	2.99	3.92	4.16	4.20
		对比制剂 I	1	98.4	94.1	96.4
	2		96.2	97.5	100.6	94.6
	3		100.8	96.7	95.3	95.2
	4		95.8	101.7	98.5	100.3
	5		95.4	95.5	95.9	95.6
	6		95.7	99.8	93.2	99.7
	7		97.5	101.4	94.3	101.5
	8		94.6	95.9	101.8	94.7
9	101.9		95.4	95.1	100.9	
10	100.5		94.3	100.1	93.7	
A+2.2S	8.02		8.94	9.34	9.46	

[0090] 注：有关物质记录的为总杂质质量(%)。

[0091] 结果表明，在0天时，本发明实施例3、4样品与对比制剂1样品中瑞格列奈和盐酸二甲双胍两活性成分的含量无明显区别，在各条件下放置10天后，也均无明显变化；

[0092] 在有关物质方面，本发明实施例3、4样品中盐酸二甲双胍的有关物质在0天以及高温、高湿、光照条件下放置10天后，均未发生变换，说明非常稳定。本发明实施例3、4样品中的瑞格列奈有关物质在0天时，分别为0.08%、0.07%，在影响因素条件下放置10天后均有所增长，增长到0.12%~0.22%之间。而对比制剂1样品中瑞格列奈与盐酸二甲双胍在0天时，有关物质均明显大于本发明实施例样品，尤其是瑞格列奈在各条件下放置10天后，有关物质显著增长，达到0.49%。可见，本发明实施例3、4样品较对比制剂1样品稳定。

[0093] 在溶出度方面,本发明实施例3、4样品中瑞格列奈与盐酸二甲双胍均能在15min时完全溶出,瑞格列奈的溶出度达到97.2%以上,盐酸二甲双胍的溶出度达到97.4%以上,而且在高温、高湿与光照条件下放置10天后,未发生明显变化;而对比制剂1样品中瑞格列奈在0天时,溶出较慢,在15min时溶出度仅89.3%,且在高湿条件下放置10天后,溶出有所降低。可见,本发明实施例3、4样品较对比制剂1样品中瑞格列奈的溶出度得到显著提高。

[0094] 在瑞格列奈含量均匀度方面,0天时,本发明实施例3、4样品中瑞格列奈含量均匀度测定的评价参数A+2.2S值仅为3.01%与2.99%,远小于对比制剂1样品中瑞格列奈A+2.2S值的8.02%;并且在高温、高湿与光照条件下放置10天后,本发明实施例3、4样品瑞格列奈的含量均匀度A+2.2S值稍有增大,但增幅均较小;而对比制剂1样品在各条件下放置10天后,A+2.2S值增大到9.46%,可见,本发明实施例样品中瑞格列奈成分混合均匀度显著优于对比制剂1样品。

[0095] 试验例3比格犬药代动力学试验

[0096] 1、试验目的

[0097] 考察等摩尔剂量下,比格犬单次口服给药实施例1、3、4样品与对比制剂1样品后血浆中瑞格列奈与二甲双胍的浓度水平及其基本的药代动力学特点,并比较主要参数 C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC_{last} 等的差异。

[0098] 2、材料和方法

[0099] 2.1、受试药物

[0100] 实施例1样品:采用本发明实施例1制得的样品,规格为瑞格列奈/盐酸二甲双胍(1mg/500mg);

[0101] 实施例3样品:采用本发明实施例3制得的样品,规格为瑞格列奈/盐酸二甲双胍(1mg/500mg);

[0102] 实施例4样品:采用本发明实施例4制得的样品,规格为瑞格列奈/盐酸二甲双胍(2mg/500mg);

[0103] 对比制剂1:参照中国专利CN 101516347A实施例2的处方和工艺制备得到对比制剂1,规格:瑞格列奈/盐酸二甲双胍(2mg/500mg)。

[0104] 2.2、试验动物:

[0105] Beagle犬8只,雌雄各半,体重 10 ± 2 kg,年龄10-12个月;

[0106] 2.3、试验设计

[0107] 采用 2×4 交叉试验,一次试验共4个周期,完成一次试验每种制剂共8个样本,详细如下表所示:

[0108] 表3瑞格列奈-盐酸二甲双胍Beagle犬药代动力学试验设计

[0109]

编号	周期 1	周期 2	周期 3	周期 4
MD1	实施例 1	实施例 3	实施例 4	对比制剂 1
FD1	实施例 1	实施例 3	实施例 4	对比制剂 1
MD2	实施例 3	实施例 4	对比制剂 1	实施例 1
FD2	实施例 3	实施例 4	对比制剂 1	实施例 1
MD3	实施例 4	对比制剂 1	实施例 1	实施例 3
FD3	实施例 4	对比制剂 1	实施例 1	实施例 3
MD4	对比制剂 1	实施例 1	实施例 3	实施例 4
FD4	对比制剂 1	实施例 1	实施例 3	实施例 4

[0110] 备注:MD—雄性Beagle犬 FD—雌性Beagle犬

[0111] 2.4、采血点设计

[0112] 分别于给药前、给药后5min、15min、30min、1h、2h、3h、4h、6h、8h、12h、24h、48h于前肢或后肢静脉取血1mL,置于EDTA-K2管中,4℃低温3000r/min,离心10min,分离血浆,-70℃冰箱冷冻保存。每一个周期试验结束后,有3天消除期,待药物完全代谢完后,再进行下一个周期的试验。

[0113] 3、试验结果及统计

[0114] 3.1、主要数据

[0115] 表4比格犬单次口服实施例1、3、4和对比制剂1样品后

[0116] 血浆中二甲双胍的药代动力学参数

[0117]

参数	二甲双胍			
	对比制剂 1	实施例 1	实施例 3	实施例 4
$T_{1/2}$ (h)	2.08±0.33	2.28±0.35	2.48±0.41	2.58±0.48
T_{max} (h)	0.95±0.31	1.05±0.12	1.18±0.30	1.13±0.54
C_{max} (ng·mL ⁻¹)	1156.25±328.97	1206.75±244.49	1355.75±370.55	1448.75±303.87
AUC_{last} (h·ng·mL ⁻¹)	7620.5±1851.18	7883.75±1337.52	8873.25±1363.69	8930.5±1710.15*
F(%)	67.75±15.82	69.50±11.03	71.63±10.69	73.24±11.43

[0118] 表5比格犬单次口服实施例1、3、4和对比制剂1样品后

[0119] 血浆中瑞格列奈的药代动力学参数

[0120]

参数	瑞格列奈			
	对比制剂 1	实施例 1	实施例 3	实施例 4
$T_{1/2}$ (h)	2.18±0.71	2.35±0.44	2.63±0.63	2.58±0.57
T_{max} (h)	0.71±0.21	0.80±0.25	0.86±0.08	0.82±0.34
C_{max} (ng·mL ⁻¹)	40.25±13.91	45.57±4.72	50.58±5.50	53.02±11.69
AUC_{last} (h·ng·mL ⁻¹)	55.04±17.78	59.75±6.99	66.75±7.37	65.54±4.93
F(%)	64.75±16.34	68.63±7.18	72.13±6.91	73.05±6.22

[0121] 注:F—相对生物利用度

[0122] 4、试验结论

[0123] 由表4、表5试验数据可以看出,与对比制剂1相比,比格犬单次口服实施例1样品后,瑞格列奈与二甲双胍的各项参数均有所增大,相对生物利用度较对比制剂1有所提高;比格犬单次口服实施例3、4样品后,瑞格列奈与二甲双胍的 C_{max} 、 AUC_{last} 和相对生物利用度均较对比制剂1显著增加,生物利用度得到明显提高。可见本发明实施例样品,尤其是实施例3、4样品相比对比制剂1样品质量显著改善。

[0124] 综上所述,本发明较现有技术大大减少了波拉克林钾的处方用量,采用预先制备微晶纤维素颗粒,再将瑞格列奈配制成溶液,通过流化床喷雾在微晶纤维素颗粒上制备瑞格列奈颗粒,确保了难溶性的瑞格列奈与水溶性的盐酸二甲双胍均按照各自要求同步释放,溶出行为良好,生物利用度较现有技术更优;同时改善了低剂量瑞格列奈混合不均匀的问题,大大促进了药效的发挥;并且本发明在制备过程中省略了现有技术中分装瑞格列奈颗粒,用干燥剂包干燥控制其水分的步骤,不需对瑞格列奈颗粒的水分进行特别控制,也不需要控制颗粒粒径,大大简化了生产操作,更有利于社会化大生产。瑞格列奈与二甲双胍颗粒分别制粒后,再混合,避免了两活性成分直接接触,降低了发生相互作用的风险。采用本发明提供的技术方案制备的瑞格列奈二甲双胍片含量均匀,两种活性成分能同步释放,并且体内药代动力学效果明显优于现有技术。