



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101810628 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201010145010. 6

页第 5 行实施例 2.

(22) 申请日 2010. 04. 13

US 6099862 A, 2000. 08. 08, 说明书第 5 栏第 64 行—第 6 栏第 45 行.

(73) 专利权人 北京四环科宝制药有限公司

地址 100070 北京市丰台区科技园区海鹰路 11 号

审查员 张慧艳

(72) 发明人 张建立 曹相林 陈婧 李海冰

(51) Int. Cl.

A61K 31/64 (2006. 01)

A61K 31/155 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

A61K 9/36 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1562034 A, 2005. 01. 12, 说明书第 2 页第 12—15 行、第 5 页—第 6 页实施方式一.

CN 1617728 A, 2005. 05. 18, 说明书第 16 页—18 页实施例.

CN 1414862 A, 2003. 04. 30, 说明书第 10 页第 10—12 行、19—23 行、第 19 页第 1 行—第 20

权利要求书 2 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

二甲双胍格列吡嗪片及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种二甲双胍格列吡嗪片及其制备方法,属于医药技术领域。本发明通过对填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂的种类和用量的筛选,以及制备过程中原辅料采用特定的过筛目数、崩解剂采用内外加入的方法、格列吡嗪等量递加方法混匀、粘合剂采用一定的浓度、颗粒沸腾干燥等工艺条件,所制得的片剂含量均匀度好、溶出度好、片重差异小、稳定性高、生物利用度高、疗效好,同时片剂经薄膜包衣可掩盖药物苦味,患者顺应性好。

1. 一种二甲双胍格列吡嗪片,其特征在于处方组成如下:

片芯处方:

格列吡嗪	2-3 重量份
盐酸二甲双胍	250-500 重量份
微晶纤维素	120-300 重量份
聚维酮 K <sub>30</sub>	5-25 重量份
内加羧甲基淀粉钠	15-40 重量份
外加羧甲基淀粉钠	15-40 重量份
硬脂酸镁	2-5 重量份

包衣液处方:

欧巴代 85G15%的水溶液

其制备方法如下:

步骤(1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛;盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛;微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛;聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛;备用;

步骤(2) 称取处方量格列吡嗪、内加量羧甲基淀粉钠、微晶纤维素,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I;

步骤(3) 将聚维酮 K30 配制成 10%的水溶液;

步骤(4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中,混合,以 10%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒;湿颗粒在 60℃以下沸腾干燥;

步骤(5) 干颗粒用 20 目筛整粒;

步骤(6) 按比例外加外加量羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重;

步骤(7) 压片;

步骤(8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15%的溶液包衣,增重 2%~3%;

步骤(9) 检验合格后包装。

2. 根据权利要求 1 所述的二甲双胍格列吡嗪片,其特征在于处方组成如下:

片芯处方:

格列吡嗪	2.5 重量份
盐酸二甲双胍	250 重量份
微晶纤维素	149 重量份
聚维酮 K <sub>30</sub>	10 重量份
内加羧甲基淀粉钠	18 重量份
外加羧甲基淀粉钠	18 重量份
硬脂酸镁	2.5 重量份

包衣液处方：

欧巴代 85G15%的水溶液。

3. 根据权利要求 1 所述的二甲双胍格列吡嗪片，其特征在于处方组成如下：

片芯处方：

格列吡嗪	2.5 重量份
盐酸二甲双胍	500 重量份
微晶纤维素	297 重量份
聚维酮 K <sub>30</sub>	23.6 重量份
内加羧甲基淀粉钠	36 重量份
外加羧甲基淀粉钠	36 重量份
硬脂酸镁	4.9 重量份

包衣液处方：

欧巴代 85G15%的水溶液。

4. 如权利要求 1-3 任意一项所述的二甲双胍格列吡嗪片的制备方法，其特征在于：

步骤 (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛；备用；

步骤 (2) 称取处方量格列吡嗪、内加量羧甲基淀粉钠、微晶纤维素，采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀，得混合物 I；

步骤 (3) 将聚维酮 K30 配制成 10%的水溶液；

步骤 (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中，混合，以 10%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材，高速剪切制湿颗粒；湿颗粒在 60℃以下沸腾干燥；

步骤 (5) 干颗粒用 20 目筛整粒；

步骤 (6) 按比例外加外加量羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁，混匀，测定干颗粒中主药含量，确定片重；

步骤 (7) 压片；

步骤 (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15%的溶液包衣，增重 2%~3%；

步骤 (9) 检验合格后包装。

## 二甲双胍格列吡嗪片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种二甲双胍格列吡嗪片及其制备方法,属医药技术领域。

### 背景技术

[0002] 我国现有糖尿病患者约 3000 万,其中 II 型占 90%以上。据国外分析家最新的报告显示,全世界糖尿病的流行及治疗糖尿病 I 型和 II 型新药的飞速发展,将使糖尿病药物的市场每年增长 16%。

[0003] 二甲双胍格列吡嗪片是格列吡嗪和盐酸二甲双胍的复方制剂,用于治疗 II 型糖尿病。降低血糖水平的同时,降低游离脂肪酸和甘油三酯的水平,从而抑制冠状动脉粥样硬化的产生。两药的作用机制互补,疗效确切,合用效果在降血糖作用方面互补,具有协同作用,且作用强于格列吡嗪或盐酸二甲双胍单独用药。复方简化了用药程序,服用方便,增加了患者的依从性。二甲双胍格列吡嗪片用于 II 型糖尿病患者的一线及二线治疗,为新型复方制剂,两药的降血糖作用机制互补,疗效确切。

[0004] 专利 200710071832.2 中公开了含有盐酸二甲双胍和格列吡嗪的缓释制剂及其制备方法,该发明产品采用离心造粒法制备微丸后压片,其制备过程耗时长,工艺复杂,一般技术人员操作不易掌握。

[0005] 专利 200410032013.3 中公开了格列吡嗪盐酸二甲双胍肠溶制剂及其药物释放度的测定方法,该发明采用的填充剂是预胶化淀粉,本发明人重复其试验制备过程中颗粒的可压性和吸湿性均不好,不易压片。

[0006] 专利 200410055411.7 中公开了格列吡嗪盐酸二甲双胍缓释制剂及其制备方法,该发明用羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素做填充剂和粘合剂,本发明人发现重复其试验制备的产品的溶出不完全,尤其是水不溶性的格列吡嗪,溶出度在 80%以下,将严重影响其药物在体内的药效发挥,生物利用度降低。

[0007] 专利 200510045949.4 中公开了复方二甲双胍/格列吡嗪控释片及制备方法,该发明采用了半透膜打孔技术,其存在的弊端是一次性服用一天的药量,半透膜可能出现包裹不完全或其他原因发生药物突释现象,而导致患者血药浓度迅速增加而产生不良反应。

[0008] 专利 200810025067.5 中公开了一种盐酸二甲双胍格列吡嗪缓释微丸及其制备方法,该发明制备工艺复杂,该发明采用十八醇作为缓释材料,本发明人按照该发明的处方和工艺制备的产品其溶出度偏低。

[0009] 专利 ZL200510105796.8 中公开了一种高溶出度的盐酸二甲双胍格列吡嗪胶囊的制备方法,该发明针对溶出度指标和高溶出度产品的方法,格列吡嗪过 200 目筛或微粉化处理时才能使溶出度在 90%以上。

[0010] 上述所公开的专利或文献中均没有提及含量均匀度,该复方制剂中两主药盐酸二甲双胍与格列吡嗪的重量比为 100 : 1,甚至是 200 : 1,其含量是否均匀直接影响药物的疗效,患者安全问题。本发明人重复上述专利制备出的产品发现含量均匀度都不很理想。

[0011] 本发明通过对填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂的种类和用量的筛选,以及制备过

程中原辅料采用特定的过筛目数、崩解剂采用内外加入的方法、格列吡嗪等量递加方法混匀、粘合剂采用一定的浓度、颗粒沸腾干燥等工艺条件,所制得的片剂含量均匀度好、溶出度好、片重差异小、稳定性高、生物利用度高、疗效好,同时片剂经薄膜包衣可掩盖药物苦味,患者顺应性好。

### 发明内容

[0012] 本发明提供了一种二甲双胍格列吡嗪片;

[0013] 本发明提供了该片剂的制备方法。

[0014] 本发明主要是通过如下技术方案实现的:

[0015] 本发明所述二甲双胍格列吡嗪片的处方组成如下:

[0016] 片芯处方:

[0017] 格列吡嗪 2-3 重量份

[0018] 盐酸二甲双胍 250-500 重量份

[0019] 微晶纤维素 120-300 重量份

[0020] 聚维酮 K<sub>30</sub> 5-25 重量份

[0021] 羧甲基淀粉钠(内加) 15-40 重量份

[0022] 羧甲基淀粉钠(外加) 15-40 重量份

[0023] 硬脂酸镁 2-5 重量份

[0024] 包衣液处方:

[0025] 欧巴代 85G15%的水溶液。

[0026] 本发明所述二甲双胍格列吡嗪片的处方组成如下:

[0027] 片芯处方:

[0028] 格列吡嗪 2.5 重量份

[0029] 盐酸二甲双胍 250 重量份

[0030] 微晶纤维素 149 重量份

[0031] 聚维酮 K<sub>30</sub> 10 重量份

[0032] 羧甲基淀粉钠(内加) 18 重量份

[0033] 羧甲基淀粉钠(外加) 18 重量份

[0034] 硬脂酸镁 2.5 重量份

[0035] 包衣液处方:

[0036] 欧巴代 85G15%的水溶液。

[0037] 本发明所述二甲双胍格列吡嗪片的处方组成如下:

[0038] 片芯处方:

[0039] 格列吡嗪 2.5 重量份

[0040] 盐酸二甲双胍 500 重量份

[0041] 微晶纤维素 297 重量份

[0042] 聚维酮 K<sub>30</sub> 23.6 重量份

[0043] 羧甲基淀粉钠(内加) 36 重量份

[0044] 羧甲基淀粉钠(外加) 36 重量份

- [0045] 硬脂酸镁 4.9 重量份
- [0046] 包衣液处方：
- [0047] 欧巴代 85G15%的水溶液。
- [0048] 本发明所述二甲双胍格列吡嗪片的制备方法如下：
- [0049] 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠（内加）、微晶纤维素混匀；再与处方量的盐酸二甲双胍混合，以聚维酮 K<sub>30</sub> 溶液作为粘合剂制软材，制粒；干燥；整粒；再外加羧甲基淀粉钠（外加）、硬脂酸镁混匀；测定主药含量，确定片重，压片；包衣。
- [0050] 其中，制备方法中羧甲基淀粉钠采用内外加入的方法。
- [0051] 其中，制备方法中格列吡嗪采用等量递加法混匀。
- [0052] 其中，制备方法中格列吡嗪粉碎过 80-120 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 60-100 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 60-100 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 40-80 目筛。优选是格列吡嗪粉碎过 100 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛。
- [0053] 其中，制备方法中湿颗粒干燥过程采用沸腾干燥的方法。
- [0054] 其中，制备方法中粘合剂聚维酮 K<sub>30</sub> 溶液为 10%聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液。
- [0055] 本发明所述二甲双胍格列吡嗪片的制备方法优选如下：
- [0056] 步骤 (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛；备用。
- [0057] 步骤 (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠（内加量）、微晶纤维素，采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀，得混合物 I。
- [0058] 步骤 (3) 将聚维酮 K30 配制成 10%的水溶液。
- [0059] 步骤 (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中，混合，以 10%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材，高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃以下沸腾干燥。
- [0060] 步骤 (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0061] 步骤 (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠（外加量）、硬脂酸镁，混匀，测定干颗粒中主药含量，确定片重。
- [0062] 步骤 (7) 压片。
- [0063] 步骤 (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15%的溶液包衣，增重约 2%~3%。
- [0064] 步骤 (9) 检验合格后包装。
- [0065] 本发明通过对填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂的种类和用量的筛选，以及制备过程中原辅料采用特定的过筛目数、崩解剂采用内外加入的方法、格列吡嗪等量递加方法混匀、粘合剂采用一定的浓度、颗粒沸腾干燥等工艺条件，所制得的片剂含量均匀度好、溶出度好、片重差异小、稳定性高、生物利用度高、疗效好，同时片剂经薄膜包衣可掩盖药物苦味，患者顺应性好。
- [0066] 有益的技术效果
- [0067] 通过如下试验例和实施例对本发明的技术方法作进一步的描述，但不作为对本发明的限制。
- [0068] 试验例 1 填充剂种类及用量的筛选

[0069] 称取格列吡嗪 2.5g、羧甲基淀粉钠 36g、填充剂 149g,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。将混合物 I 与盐酸二甲双胍 250g 同置混合制粒机中,混合,以 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。干颗粒用 20 目筛整粒。加入硬脂酸镁 2.5g,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。压片,片重约为 450mg。将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。检验合格后包装。以颗粒的流动性及主药的溶出度为评价指标,筛选结果见表。

[0070] 流动性考察以休止角  $\alpha < 35^\circ$ , 流动性为“好”;  $\alpha > 35^\circ$ , 流动性为“一般”;  $\alpha \geq 45^\circ$ , 流动性为“差”的标准进行的。

[0071] 表填充剂的筛选 (单位:g)

[0072]

填充剂	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8
淀粉	149	--	--	--	--	--	--	--
预胶化淀粉	--	149	--	--	--	--	--	--
微晶纤维素	--	--	149	--	--	--	--	100
蔗糖	--	--	--	149	--	--	--	--
乳糖	--	--	--	--	149	--	--	49
甘露醇	--	--	--	--	--	149	--	--
糊精	--	--	--	--	--	--	149	--
可压性	差	较差	好	好	好	好	差	好
吸湿性	一般	弱	弱	强	强	强	弱	较强
盐酸二甲双胍溶出度(%)	--	70.9	93.0	--	--	--	--	--
格列吡嗪溶出度(%)	--	73.8	92.7	--	--	--	--	--

[0073] 由上表可见,处方 1 可压性差;处方 2 可压性及吸湿性均不好,制粒困难,两种主药溶出度均较低;处方 3 的可压性好,吸湿性弱,主药成分的溶出度也较高;处方 4-6 吸湿性强,不易制粒;处方 7 可压性及吸湿性均不好;处方 8 吸湿性较强也不易制粒。因此,填充剂优选含微晶纤维素的处方 3。

[0074] 试验例 2 崩解剂种类的筛选

[0075] 称取处方量格列吡嗪 2.5g、崩解剂 36g、微晶纤维素 149g,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍 250g 同置混合制粒机中,混合,以 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。干颗粒用 20 目筛整粒。加硬脂酸镁 2.5g,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。压片,片重约为 450mg。将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。检验合格后包装。以崩解时间和主药的溶出度为评价指标,筛选结果见下表。

[0076] 崩解剂种类的筛选 (单位:g)

	崩解剂	处方 9	处方 10	处方 11
[0077]	羟甲基纤维素钠	36	--	--
	交联 PVP	--	36	--
	羧甲基淀粉钠	--	--	36
	盐酸二甲双胍溶出度(%)	83.1	84.9	93.3
	格列吡嗪溶出度(%)	81.8	80.9	91.6

[0078] 由上表可见,处方 9 与处方 10 溶出度达不到 85%;处方 11 含羧甲基淀粉钠的溶出效果最好,可是仍然没有达到最理想效果,本发明人进一步对崩解剂用量及使用方法进行研究。

[0079] 实验例 3 崩解剂用量的筛选

[0080] 称取格列吡嗪 2.5g、微晶纤维素 149g,按照下表所示量称取羧甲基淀粉钠(内加量),采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。将上述混合物 I 与盐酸二甲双胍 250g 同置混合制粒机中,混合,以 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。干颗粒用 20 目筛整粒。外加羧甲基淀粉钠(外加量)、硬脂酸镁 2.5g,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。压片,片重约为 450mg。将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。检验合格后包装。以制粒过程、崩解时间、主药成分的溶出度为评价指标,筛选结果见下表。

[0081] 崩解剂用量的筛选(单位:g)

[0082]

原、辅料名称	处方 12	处方 13	处方 14	处方 15	处方 16	
羧甲基淀粉钠(内加量)	18	36	54	/	18	
羧甲基淀粉钠(外加量)	/	/	/	36	18	
制粒过程	易制粒,颗粒多细粉少	易制粒,粉粒适中	易制粒,粉粒适中	易制粒,粉粒适中	易制粒,粉粒适中	
盐酸二甲双胍溶出度(%)	83	93	97	91	98	
格列吡嗪溶出度(%)	5min	18	39	46	42	52
	10min	47	51	58	54	82
	30min	65	64	71	68	98
	45min	80	88	95	90	98

[0083] 由上表可见,处方 12 较易制粒,但格列吡嗪溶出较慢,5 分钟约 18%,10 分钟约 47%,45 分钟仍未完全溶出。处方 13、14 增加了崩解剂羧甲基淀粉钠的用量,格列吡嗪溶出加快,45 分钟基本完全溶出。处方 15 在处方 13 的基础上,崩解剂由内加改为外加,但用量不变,溶出度比处方 13 稍差。处方 16 将崩解剂改为内外加的方式,崩解剂总用量小于处方 14,与处方 13 相同,但其崩解时间有明显缩短,格列吡嗪溶出明显加快,5 分钟达 52%,10 分钟约 82%,30 分钟即可达到 90% 以上。

[0084] 综合考虑,处方 16 格列吡嗪的溶出速度最快。因此优选崩解剂为羧甲基淀粉钠,采用内外加法。二甲双胍格列吡嗪片具有特殊的性质,格列吡嗪不溶于水,使其溶出有困难,本发明通过崩解剂采用内外加的方法,即制粒前与压片前分别加入一定量崩解剂,它们



具有很强的吸水膨胀性,能够瓦解片剂的结合力,外加的崩解剂使成品在服用后遇水从一个整体的片状物裂碎成许多细小的颗粒,内加的崩解剂再将小颗粒崩解,使主药成分能够充分溶出,利于吸收。

[0085] 专利 ZL200510105796.8 中公开了盐酸二甲双胍格列吡嗪胶囊,其中格列吡嗪过 100 目筛时溶出度偏小,过 200 目筛或微粉化处理时溶出度在 90% 以上,而本发明在处方中加入了崩解剂羧甲基淀粉钠,并且采用内外加入的方法,很好地解决了格列吡嗪溶出度偏低的问题,其格列吡嗪过 100 目筛,其 30 分钟溶出度即可达到 90% 以上。

[0086] 试验例 4 粘合剂种类及用量的选择

[0087] 在处方筛选过程中,盐酸二甲双胍药物成结晶状、粘性差,本发明中由于其用量较大直接影响药物制粒,发明人着重对粘合剂进行筛选,选择合适的粘合剂对于片剂的重量差异、溶出等都十分重要;选择的粘合剂有水、乙醇、羟丙甲纤维素水溶液、聚维酮水溶液、聚维酮乙醇溶液,并以颗粒外观、流动性、水分和溶出度等指标进行评价。

[0088] 称取格列吡嗪 2.5g、羧甲基淀粉钠 18g、微晶纤维素 149g,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。将上述混合物 I 与盐酸二甲双胍 250g 同置混合制粒机中,混合,加入粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。干颗粒用 20 目筛整粒。外加羧甲基淀粉钠 18g、硬脂酸镁 2.5g,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。压片,片重约为 450mg。将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。检验合格后包装。筛选结果见下表。

[0089] 粘合剂种类的筛选(单位:g)

[0090]

粘合剂(ml)	处方 17	处方 18	处方 19	处方 20	处方 21	处方 22	处方 23	处方 24	处方 25
水	10	--	--	--	--	--	--	--	--
乙醇	--	10	--	--	--	--	--	--	--
2%HPMC 溶液	--	--	10	--	--	--	--	--	--
5%HPMC 溶液	--	--	--	10	--	--	--	--	--
5%聚维酮 K <sub>30</sub> 水溶液	--	--	--	--	10	--	--	--	--
10%聚维酮 K <sub>30</sub> 水溶液	--	--	--	--	--	10	--	--	--
15%聚维酮 K <sub>30</sub> 水溶液	--	--	--	--	--	--	10	--	--
15%聚维酮 K <sub>30</sub> 乙醇溶液	--	--	--	--	--	--	--	10	--

[0091]

聚乙二醇	--	--	--	--	--	--	--	--	10
制粒难易程度	易混匀, 但物料发散, 细粉较多	易润湿, 但细粉较多	易混匀, 物料粘度适中, 易制粒	易混匀, 物料粘度适中, 易制粒	易混匀, 但物料发散, 粒度稍差	易混匀, 物料粘度适中, 易制粒	较易混匀, 物料过粘, 不易制粒	易润湿, 细分较多	易混匀, 物料粘度适中, 易制粒
水分	--	--	1.9	1.9	1.8	1.8	2.6	1.8	2.0
片重差异	不合格	不合格	合格	合格	不合格	合格	合格	不合格	合格
盐酸二甲双胍溶出度(%)	91.0	96.5	89.6	85.8	89.0	97.9	90.3	89.5	88.2
格列吡嗪溶出度(%)	88.7	93.4	72.1	68.5	88.1	98.6	88.8	87.9	73

[0092] 由上表可见, 处方 17 用水做粘合剂, 易混匀, 但物料发散, 细粉较多; 处方 18 用乙醇与处方 21 用 5% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液作为粘合剂制得的颗粒发散、细粉较多、片重差异不合格, 不合格的原因可能是压片前出现分层现象, 使压片时流动性差, 导致片重差异大; 处方 19、20 用 2% 及 5% 的羟丙甲纤维素水溶液与处方 25 用聚乙二醇作为粘合剂, 虽物料粘度适中, 但是格列吡嗪的溶出度远低于其他粘合剂制备的片子; 处方 23 用 15% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂, 物料过粘, 不易制粒, 制得的颗粒过硬, 且高浓度的聚维酮作粘合剂, 其溶出度及含量均匀度受到很大影响, 而处方 22 用 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液易制粒, 片重差异及主药溶出度均较好; 处方 24 用 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 乙醇溶液为粘合剂, 制得的颗粒细粉较多, 片重差异大。因此, 本发明选用处方 22 用 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂。

[0093] 试验例 5 润滑剂的筛选

[0094] 称取格列吡嗪 2.5g、羧甲基淀粉钠 18g、微晶纤维素 149g, 采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀, 得混合物 I。将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍 250g 同置混合制粒机中, 混合, 以 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂制软材, 高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。干颗粒用 20 目筛整粒。外加羧甲基淀粉钠 18g, 润滑剂按下表所示加入, 混匀, 测定干颗粒中主药含量, 确定片重。压片, 片重约为 450mg。将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣, 增重约 2%~3%。检验合格后包装。结果见下表。

[0095] 润滑剂的筛选 (单位: g)

润滑剂及评价指标	处方 26	处方 27	处方 28
硬脂酸镁(g)	--	2.5	--
滑石粉 (g)	--	--	2.5
[0096] 压片情况	粘冲	正常	粘冲
片重差异(%)	4.5	1.2	2.6
盐酸二甲双胍溶出度(%)	99.3	99.6	97.9
格列吡嗪溶出度(%)	98.5	98.7	95.8

[0097] 由上表可见, 处方 26 中没有加入润滑剂出现粘冲现象, 且片重差异大; 处方 27 加入滑石粉没有解决粘冲问题; 处方 28 加入硬脂酸镁后无粘冲现象, 片重差异也合格, 因此选用硬脂酸镁作为本发明润滑剂。

## [0098] 试验例 6 包衣筛选

[0099] 工艺路线 1:称取格列吡嗪 2.5g、羧甲基淀粉钠 18g、微晶纤维素 149g,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍 250g 同置混合制粒机中,混合,以 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。干颗粒用 20 目筛整粒。外加羧甲基淀粉钠 18g,润滑剂按下表所示加入,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。压片,片重约为 450mg。检验合格后包装。

[0100] 工艺路线 2:取 1/3 工艺路线 1 所制得成品,将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。检验合格后包装。

[0101] 工艺路线 3:取 1/3 工艺路线 1 所制得成品,将 IV 号医用丙烯酸胃溶树脂包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。检验合格后包装。

[0102] 长期稳定性条件:室温 25℃ ± 2℃,相对湿度 60% ± 10% ;

[0103] 高湿条件:温度 25℃ ± 2℃、相对湿度 95% ± 5% ;

[0104] 对比结果

[0105]

工艺路线	1			2			3			
	0 月	长期 36 个月	高湿 10 天	0 月	长期 36 个月	高湿 10 天	0 月	长期 36 个月	高湿 10 天	
吸湿增重	--	5.8*	6.5*	--	0.3	0.7	--	0.8	3.3*	
溶出度 (%)	盐酸二甲双胍	103.0	104.2	103.5	103.1	104.6	104.6	102.8	101.0	104.6
	格列吡嗪	99.0	97.7	98.2	104.3	104.5	104.5	100.4	99.3	99.5
有关物质 (%)	盐酸二甲双胍	0.06	0.51*	0.09	0.05	0.05	0.05	0.05	0.18*	0.05
	格列吡嗪	未检出	0.34*	0.01	未检出	未检出	未检出	未检出	0.10*	未检出
含量 (%)	盐酸二甲双胍	101.0	100.6	100.7	101.6	102.2	102.2	100.4	100.2	102.2
	格列吡嗪	100.6	99.1	99.9	103.2	102.1	102.6	102.2	101.1	99.1

[0106] 注:\* 与工艺路线 2 比较有显著差异,  $p < 0.05$  ;

[0107] 由上表可见,工艺路线 1 没有对其进行包衣,片子吸湿很严重,且长期条件下放置 36 个月有关物质明显升高,含量有所下降;工艺路线 2 用欧巴代 85G 包衣,高湿条件下放置 10 天吸湿不明显,且溶出度、有关物质、含量均没有明显变化;工艺路线 3 用 IV 号医用丙烯酸胃溶树脂包衣,高湿条件下放置 10 天片子吸湿程度符合标准,但较工艺路线 2 吸湿明显,在长期条件下放置 36 个月有关物质增加较工艺路线 2 变化明显。因此,选用欧巴代 85G 作为薄膜包衣材料,用水作为溶剂,制成 15% 的溶液包衣。

## [0108] 试验例 7 制备工艺优化筛选

[0109] 1、筛分的目的是为了获得均匀粒度的物料,这对药物质量以及制剂生产的顺利进行都有重要的意义。在混合、制粒、压片等单元操作中筛分对混合度、充填性、装量差异等都

有明显影响。

[0110] 处方 29-32 的工艺:称取处方量格列吡嗪 2.5g、羧甲基淀粉钠 18g、微晶纤维素 149g,采用等量递加的方法按下表所示目数进行过筛后混匀,得混合物 I。将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍 250g 同置混合制粒机中,混合,以 10% 聚维酮 K<sub>30</sub> 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。干颗粒用 20 目筛整粒。按比例外加羧甲基淀粉钠 18g、硬脂酸镁 2.5g,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。压片,片重约为 450mg。将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。检验合格后包装。结果见下表。

[0111] 处方 33 的工艺:取盐酸二甲双胍 250g 过 100 目筛,格列吡嗪 2.5g 过 200 目筛,然后按照等量递增法进行混匀,以 15% 聚维酮 K<sub>30</sub> 乙醇溶液作粘合剂,制软材,24 目筛制粒,置 50-60℃ 烘箱干燥,20 目筛整粒,加入 1% 硬脂酸镁,含量测定合格后,灌 0 号胶囊,即得产品。

[0112] 物料粉碎目数的筛选

过筛目数	处方 29	处方 30	处方 31	处方 32	处方 33	
盐酸二甲双胍	80	100	80	100	100	
格列吡嗪	80	100	100	200	200	
微晶纤维素	80	100	80	80	--	
羧甲基淀粉钠	80	100	80	80	--	
聚维酮 K <sub>30</sub>	80	100	60	60	60	
硬脂酸镁	80	100	60	60	60	
颗粒回收率(%)	96.4	80.4	94.5	65.8	65.1	
休止角(°)	45.0	39.1	34.1	33.2	33.2	
片重差异	不合格	合格	合格	合格	合格	
溶出度(%)	盐酸二甲双胍	99.5	99.4	99.7	99.5	95.7
	格列吡嗪	68.4	95.5	98.1	97.8	94.1

[0114] 由上表可见,处方 29 中原辅料均过 80 目筛,片重差异不合格,格列吡嗪溶出度偏低。处方 30 原辅料均过 100 目筛,格列吡嗪溶出度达到标准,但盐酸二甲双胍与其它辅料不易过筛,容易糊筛,使物料在制备过程中回收率偏低。由处方 29 和 30 可见,当格列吡嗪粉碎 80 目,则其溶出度无法达到 90%。处方 31 盐酸二甲双胍过 80 目筛,格列吡嗪过 100 目筛,其他辅料过 80 目筛,减小了药物粒度,增大了比表面积,可使混合度、粒子的流动性、充填性和装量差异均得到明显的改善,且提高了盐酸二甲双胍和格列吡嗪的溶解度和溶解速度,达到了提高溶出度的目的,从而使药物更好地发挥药效。处方 32 和处方 33 中格列吡嗪过 200 目筛,其溶出度与处方 31 中过 100 目筛的溶出效果一样,但回收率相对低,损失严重。因此,确定盐酸二甲双胍和格列吡嗪在加入之前应进行过筛,盐酸二甲双胍过 80 目筛、格列吡嗪过 100 目筛;微晶纤维素、羧甲基淀粉钠分别过 80 目筛,聚维酮 K<sub>30</sub>、硬脂酸镁分别过 60 目筛。

[0115] 专利 ZL200510105796.8 中公开了盐酸二甲双胍格列吡嗪胶囊,其中格列吡嗪过 100 目筛时溶出度偏小,过 200 目筛或微粉化处理时溶出度在 90% 以上,本发明中格列吡嗪过 100 目筛,其 30 分钟溶出度仍然可达到 90% 以上。而本发明在处方中加入了崩解剂羧甲基淀粉钠,并且采用内外加入的方法,很好地解决了格列吡嗪溶出度偏低的问题。

[0116] 2、本发明产品中,由于处方中格列吡嗪用量少,格列吡嗪含量均匀性是关键问题。发明人最终将格列吡嗪与其他辅料等量递加法混匀,采用湿法制粒后进行压片,结果药物含量均匀度良好。因此,格列吡嗪采用与其他辅料等量递加法进行混匀。

[0117] 3、本发明采用沸腾干燥法,待干燥的湿颗粒在强热空气的吹动下,上下翻腾,处于流化沸腾状态,并与热气流实现最充分的接触,从而得到迅速的干燥。沸腾干燥法与常规干燥法比较,结构简单,操作方便;操作时颗粒与气流间的相对运动激烈,接触面积大,强化了传热、传质,缩短干燥时间,提高了干燥速率。本发明中将湿颗粒在60℃以下沸腾干燥至水分小于3.0%,所用温度相对较低便可以达到相同效果,有效保证了二甲双胍格列吡嗪片稳定性,并且干燥效果良好,被干燥颗粒是动态的,不存在干燥过程中干燥不均匀使主药成分偏离等现象,干燥处理量大,可实现产业化生产。

[0118] 4、本发明制成的二甲双胍格列吡嗪片,具有以下优点:

[0119] (1) 本发明片剂溶出度好,尤其是格列吡嗪的溶出度好;

[0120] (2) 本发明的二甲双胍格列吡嗪片的稳定性更好;

[0121] (3) 本发明的制备方法中,先将格列吡嗪与微晶纤维素、羧甲基淀粉钠以等量递加法混匀,使得含量均匀,从而发挥很好的药效;

[0122] (4) 本发明二甲双胍格列吡嗪片采用薄膜包衣,在高湿条件下吸湿性小,增加稳定性;同时可掩盖不良气味。

[0123] 试验例 8 稳定性试验

[0124] 供试品:按照实施例 3 处方及工艺制备二甲双胍格列吡嗪片三批(B-1,B-2,B-3)。

[0125] (1) 加速试验

[0126] 供试品置于温度40℃±2℃、相对湿度75%±5%条件下放置6个月,分别于1、2、3、6个月时取样,检查规定项目,试验结果见下表。

[0127] 加速试验结果

[0128]

批号	时间 (月)	性状	溶出度(%)		有关物质(%)					含量(%)		
			格列吡嗪	盐酸二甲双胍	盐酸双胍	二甲双胍单杂	二甲双胍总杂	格列吡嗪苯磺酰胺	格列吡嗪单杂	格列吡嗪总杂	格列吡嗪	盐酸二甲双胍
B-1	0	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	97.7	103.0	0.002	0.03	0.06	0.26	未检出	未检出	100.6	101.0
	1	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	99.0	104.2	0.004	0.03	0.09	0.25	未检出	未检出	103.1	100.6
	2	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	93.0	103.1	0.005	0.01	0.04	0.31	未检出	未检出	103.2	101.6
	3	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	99.4	104.6	0.006	0.03	0.07	0.35	未检出	未检出	99.1	102.2

[0129]

		片, 除去薄膜 衣显类白色							检 出	检 出		
	6	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	104.3	105.8	0.004	0.03	0.08	0.45	未 检 出	未 检 出	102.2	100.4
	0	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	97.5	103.3	0.002	0.02	0.08	0.25	未 检 出	未 检 出	101.1	100.2
	1	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	100.1	104.0	0.004	0.04	0.10	0.29	未 检 出	未 检 出	103.7	100.9
B-2	2	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	92.3	102.7	0.007	0.08	0.15	0.31	未 检 出	未 检 出	102.8	100.9
	3	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	98.8	104.3	0.006	0.02	0.05	0.35	未 检 出	未 检 出	100.8	103.9
	6	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	105.1	106.1	0.004	0.02	0.07	0.44	未 检 出	未 检 出	101.8	101.1
	0	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	96.9	102.9	0.002	0.03	0.08	0.25	未 检 出	未 检 出	99.6	100.1
	1	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	99.3	103.8	0.004	0.03	0.08	0.30	未 检 出	未 检 出	100.9	100.8
B-3	2	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	92.6	103.1	0.007	0.04	0.09	0.30	未 检 出	未 检 出	102.7	100.7
	3	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	99.3	104.6	0.008	0.01	0.06	0.34	未 检 出	未 检 出	100.1	102.5
	6	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	104.2	104.5	0.004	0.02	0.06	0.45	未 检 出	未 检 出	101.3	100.0

[0130] 结论:供试品在加速试验条件下放置6个月,二甲双胍格列吡嗪片性状、溶出度、有关物质及含量均无显著性变化,说明本品在此条件下稳定性较好。

[0131] (2) 长期试验

[0132] 供试品置于室温(25℃±2℃,相对湿度60%±10%)条件下,于规定时间取样,检查规定项目,试验结果见下表。

[0133] 长期稳定性试验结果

[0134]

批号	时间 (月)	性状	溶出度(%)		有关物质(%)					含量(%)		
			格列 吡嗪	盐酸 二甲 双胍	盐酸二甲双胍			格列吡嗪		格列 吡嗪	盐酸 二甲 双胍	
					双 氰 胺	单 杂	总 杂	苯 磺 酰胺	单 杂			总 杂
B-1	0	类白色薄膜衣 片, 除去薄膜 衣显类白色	97.7	103.0	0.002	0.03	0.06	0.26	未 检 出	未 检 出	100.6	101.0

[0135]

	6	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	98.9	106.2	0.017	0.02	0.06	0.25	未检出	未检出	99.6	102.5
	12	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	106.3	104.3	0.005	0.02	0.08	0.28	未检出	未检出	100.5	99.6
	18	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	99.7	104.8	0.002	0.06	0.13	0.28	未检出	未检出	102.3	101.6
	24	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	98.7	106.1	0.009	0.06	0.14	0.35	未检出	未检出	99.8	100.5
	36	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	100.7	103.4	0.001	0.02	0.10	0.39	未检出	未检出	100.9	101.6
B-2	0	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	97.5	103.3	0.002	0.02	0.08	0.25	未检出	未检出	101.1	100.2
	6	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	98.0	104.8	0.012	0.06	0.15	0.24	未检出	未检出	100.3	102.4
	12	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	107.0	103.7	0.004	0.01	0.06	0.26	未检出	未检出	99.12	99.0
	18	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	100.2	104.5	0.007	0.07	0.16	0.32	未检出	未检出	102.5	101.6
	24	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	100.4	105.6	0.008	0.07	0.15	0.37	未检出	未检出	99.4	100.7
	36	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	100.3	102.7	0.002	0.03	0.09	0.40	未检出	未检出	100.9	100.2
B-3	0	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	96.9	102.9	0.002	0.03	0.08	0.25	未检出	未检出	99.6	100.1
	6	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	98.3	104.2	0.010	0.09	0.17	0.24	未检出	未检出	100.7	101.4
	12	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	106.8	103.6	0.006	0.03	0.08	0.28	未检出	未检出	99.9	100.7
	18	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	100.2	104.6	0.001	0.07	0.15	0.35	未检出	未检出	102.4	101.6
	24	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	102.0	105.1	0.007	0.05	0.13	0.31	未检出	未检出	97.8	99.5
	36	类白色薄膜衣片, 除去薄膜衣显类白色	101.0	101.3	0.001	0.02	0.07	0.39	未检出	未检出	101.3	101.5

[0136] 结论:供试品长期试验条件下放置 36 个月,二甲双胍格列吡嗪片性状、溶出度、有关物质及含量均无显著性变化,说明本品在此条件下稳定性较好。

[0137] 试验例 9 临床试验

[0138] 受试制剂 1 :按照本发明药物实施例 4 处方与工艺制备出的产品,每片含格列吡嗪 2.5mg, 盐酸二甲双胍 500mg ;

[0139] 受试制剂 2 :按照本发明药物实施例 3 处方与工艺制备出的产品,每片含格列吡嗪 2.5mg, 盐酸二甲双胍 250mg ;

[0140] 参比制剂 1 :盐酸二甲双胍片 (商品名 :格华止), 含盐酸二甲双胍 500mg ;

[0141] 参比制剂 2 :格列吡嗪片 (商品名 :美吡达), 含格列吡嗪 5mg ;

[0142] 1、受试制剂 1 的人体生物等效性研究

[0143] 试验采用标准二阶段交叉设计自身对照的方法,20 名健康受试者分别服用受试制剂 1 二片或合用参比制剂 1 二片和参比制剂 2 一片,药动学参数  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  经对数转换后进行方差分析,并进一步采用双向单侧 t 检验及  $[1-2\alpha]$  % 置信区间法进行生物等效性评价,两制剂的  $T_{max}$  采用非参数 (Wilcoxon 符号秩检验) 检验法,结果表明受试制剂 1 和参比制剂 1 以二甲双胍计生物等效;受试制剂 1 和参比制剂 2 以格列吡嗪计生物等效。

[0144] 2、受试制剂 2 优效性试验

[0145] 本发明开展的临床研究是多中心、随机、双盲、三模拟优效性试验,分别以参比制剂 2 和参比制剂 1 为对照,评价本发明受试制剂 2 治疗 II 型糖尿病有效性和安全性,治疗 12 周,结果显示受试制剂 2 与参比制剂 1 或参比制剂 2 相比,对于改善 II 型糖尿病患者的主要疗效指标 HbA1c ( $p = 0.0471$ ,  $p < 0.05$ )、空腹血糖 ( $p = 0.0036$ ,  $p < 0.005$ ) 以及餐后 2 小时血糖 ( $p = 0.0095$ ,  $p < 0.001$ ) 疗效显著,优于单独使用参比制剂 1 或参比制剂 2。

[0146] 试验例 10 对比实验

[0147] 本发明药物 :按照本发明药物实施例 3 处方与工艺制备出的产品,每片含格列吡嗪 2.5mg, 盐酸二甲双胍 250mg ;

[0148] 对比产品 1 :称取格列吡嗪 2.5g (粉碎过 100 目筛) 与适量的羧甲基纤维素钠混合均匀,然后加入粉碎过 100 目筛的盐酸二甲双胍粉末和适量的羟丙甲纤维素混合均匀,再加入不超过 5% 的羟丙甲纤维素水溶液适量制成软材,过 20 目筛制粒,于 60°C 下干燥 4h,过 16 目筛整粒,加适量的硬脂酸镁总混均匀,检测含量,算出片重,选择相应冲模压片,检验合格后,然后铝塑包装,装盒,装箱,打包,检验合格后入库。

[0149] 对比产品 2 :二甲双胍 250g、格列吡嗪 2.5g、聚乙烯吡咯烷酮 15g、碳酸氢钠 10g 混合均匀,制软材,过筛制粒,干燥后整粒,最后压制单层片;在片心上包上一层半透膜 (醋酸纤维素、PEG-4000),在半透膜上打孔,孔径为 0.7mm。

[0150] 对比产品 3 :称取微晶纤维素 500g 采用离心造粒法制备空白丸芯,室温晾干,过筛分级即得。取 40-60 目的空白丸芯 80g 置离心造粒机内,将盐酸二甲双胍 250g、微晶纤维素 7.5g 和乳糖 12.5g 混合,过 120 目筛后置于供粉料室内,以 5% 羟丙甲基纤维素水溶液为粘合剂,采用离心造粒法制备盐酸二甲双胍素丸,室温晾干即得。取 500g 含盐酸二甲双胍素丸,置于离心室中,由 Eudragit NE 300D 200g、Eudragit L 300D-5520g、滑石粉 68.2g、十二烷基硫酸钠 0.55g 和水 262ml 组成的包衣液包衣,沸腾干燥 10min,取出微丸在 40-50°C 熟化 24h,即得盐酸二甲双胍缓释微丸。将微晶纤维素母核 96g,格列吡嗪 5g、微晶纤维素 20g 和乳糖 24g 混合物供粉,以 5% 羟丙甲纤维素水溶液为粘合剂,60°C 烘干即得。收集 18-24 目含药丸芯。将盐酸二甲双胍缓释微丸和格列吡嗪素丸按比例压片,即得。



[0151] 对比产品 4:称取格列吡嗪 2.5g(粉碎过 100 目筛)与适量的微晶纤维素混合均匀,然后加入粉碎过 100 目筛的盐酸二甲双胍粉末和适量的微晶纤维素混合均匀,再加入不超过 5%的羟丙甲纤维素水溶液适量制成软材,过 20 目筛制粒,于 60℃下干燥 4h,过 16 目筛整粒,加适量的硬脂酸镁总混均匀,检测含量,算出片重,选择相应冲摸压片,检验合格后,然后铝塑包装,装盒,装箱,打包,检验合格后入库。

[0152] 对比结果

[0153]

		本发明药物	对比产品 1	对比产 品 2	对比产品 3	对比产品 4
工艺评价		简单,步骤精炼, 经过深思熟虑	简单,但 成本高	成本高	复杂,步骤繁琐, 所用设备成本高	简单,但 成本高
24h 溶出 度(%)	盐酸二 甲双胍	101.0	92.8	83.1	100.2	90.1
	格列吡 嗪	101.3	78.9	70.5	88.5	78.0

[0154] 由上表可见,对比产品 1 中羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素做填充剂和粘合剂,本发明人发现重复其试验制备的产品的溶出不完全,尤其是水不溶性的格列吡嗪,溶出度在 80%以下,将严重影响其药物在体内的药效发挥,生物利用度降低;对比产品 2 采用了半透膜打孔技术,其存在的弊端是一次性服用一天的药量,半透膜可能出现包裹不完全或其他原因发生药物突释现象,而导致患者血药浓度迅速增加而产生不良反应;对比产品 3 中采用离心造粒法制备微丸后压片,其制备过程耗时长,工艺复杂,一般技术人员操作不易掌握;对比产品 4 中微晶纤维素和羟丙甲纤维素做填充剂和粘合剂,本发明人发现重复其试验制备的产品的溶出不完全,尤其是水不溶性的格列吡嗪,溶出度在 80%以下,将严重影响其药物在体内的药效发挥,生物利用度降低;而本发明药物制备工艺简便,步骤精炼,是本发明人经过大量试验研究克服了现有技术的缺点。

[0155] 下述实施例均能够实现上述实验例所述的效果

[0156] 下列具体的实施例进一步描述本发明,但所述的实施例仅用于说明本发明而不是限制本发明。

[0157] 实施例 1

[0158] 格列吡嗪 2.5g

[0159] 盐酸二甲双胍 350g

[0160] 微晶纤维素 160g

[0161] 聚维酮 K30 10g

[0162] 羧甲基淀粉钠(内加) 18g

[0163] 羧甲基淀粉钠(外加) 18g

[0164] 硬脂酸镁(外加) 2.5g

[0165] 制成 1000 片

[0166] 包衣液处方组成为:

[0167] 欧巴代 85G 15g

- [0168] 纯化水配 85ml
- [0169] 制成 15% 的包衣液 包衣增重 2%~3%
- [0170] (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛;盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛;微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛;聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛;备用。
- [0171] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠(内加量)、微晶纤维素,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。
- [0172] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10% 的水溶液。
- [0173] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中,混合,以 10% 聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。
- [0174] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0175] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠(外加量)、硬脂酸镁,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。
- [0176] (7) 压片。
- [0177] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣,增重约 2%~3%。
- [0178] (9) 检验合格后包装。
- [0179] 实施例 2
- [0180] 格列吡嗪 2.5g
- [0181] 盐酸二甲双胍 500g
- [0182] 微晶纤维素 300g
- [0183] 聚维酮 K30 20g
- [0184] 羧甲基淀粉钠(内加) 30g
- [0185] 羧甲基淀粉钠(外加) 30g
- [0186] 硬脂酸镁(外加) 5.0g
- [0187] 制成 1000 片
- [0188] 包衣液处方组成为:
- [0189] 欧巴代 85G 15g
- [0190] 纯化水配 85ml
- [0191] 制成 15% 的包衣液 包衣增重 2%~3%
- [0192] (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛;盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛;微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛;聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛;备用。
- [0193] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠(内加量)、微晶纤维素,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。
- [0194] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10% 的水溶液。
- [0195] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中,混合,以 10% 聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。
- [0196] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0197] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠(外加量)、硬脂酸镁,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。

- [0198] (7) 压片。
- [0199] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣, 增重约 2%~3%。
- [0200] (9) 检验合格后包装。
- [0201] 实施例 3
- |        |             |           |
|--------|-------------|-----------|
| [0202] | 格列吡嗪        | 2.5g      |
| [0203] | 盐酸二甲双胍      | 250g      |
| [0204] | 微晶纤维素       | 149g      |
| [0205] | 聚维酮 K30     | 10g       |
| [0206] | 羧甲基淀粉钠 (内加) | 18g       |
| [0207] | 羧甲基淀粉钠 (外加) | 18g       |
| [0208] | 硬脂酸镁 (外加)   | 2.5g      |
| [0209] | 制成 1000 片   | 片芯重:450mg |
- [0210] 包衣液处方组成为:
- |        |             |            |
|--------|-------------|------------|
| [0211] | 欧巴代 85G     | 15g        |
| [0212] | 纯化水配        | 85ml       |
| [0213] | 制成 15% 的包衣液 | 包衣增重 2%~3% |
- [0214] (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛; 盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛; 微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛; 聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛; 备用。
- [0215] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠 (内加量)、微晶纤维素, 采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀, 得混合物 I。
- [0216] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10% 的水溶液。
- [0217] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中, 混合, 以 10% 聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材, 高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。
- [0218] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0219] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠 (外加量)、硬脂酸镁, 混匀, 测定干颗粒中主药含量, 确定片重。
- [0220] (7) 压片, 片重约为 450mg。
- [0221] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣, 增重约 2%~3%。
- [0222] (9) 检验合格后包装。
- [0223] 实施例 4
- |        |             |       |
|--------|-------------|-------|
| [0224] | 格列吡嗪        | 2.5g  |
| [0225] | 盐酸二甲双胍      | 500g  |
| [0226] | 微晶纤维素       | 297g  |
| [0227] | 聚维酮 K30     | 23.6g |
| [0228] | 羧甲基淀粉钠 (内加) | 36g   |
| [0229] | 羧甲基淀粉钠 (外加) | 36g   |
| [0230] | 硬脂酸镁 (外加)   | 4.9g  |

- [0231] 制成 1000 片 片芯重 :900mg
- [0232] 包衣液处方组成为 :
- [0233] 欧巴代 85G 15g
- [0234] 纯化水配 85ml
- [0235] 制成 15%的包衣液 包衣增重 2%~ 3%
- [0236] (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛 ;盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛 ;微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛 ;聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛 ;备用。
- [0237] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠 (内加量)、微晶纤维素,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。
- [0238] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10%的水溶液。
- [0239] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中,混合,以 10%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃以下沸腾干燥。
- [0240] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0241] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠 (外加量)、硬脂酸镁,混匀,测定干颗粒中主药含量,确定片重。
- [0242] (7) 压片,片重约为 900mg。
- [0243] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15%的溶液包衣,增重约 2%~ 3%。
- [0244] (9) 检验合格后包装。
- [0245] 实施例 5
- [0246] 格列吡嗪 2.1g
- [0247] 盐酸二甲双胍 490g
- [0248] 微晶纤维素 128g
- [0249] 聚维酮 K30 14.3g
- [0250] 羧甲基淀粉钠 (内加) 37.9g
- [0251] 羧甲基淀粉钠 (外加) 16.5g
- [0252] 硬脂酸镁 (外加) 3.5g
- [0253] 制成 1000 片
- [0254] 包衣液处方组成为 :
- [0255] 欧巴代 85G 15g
- [0256] 纯化水配 85ml
- [0257] 制成 15%的包衣液 包衣增重 2%~ 3%
- [0258] (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛 ;盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛 ;微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛 ;聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛 ;备用。
- [0259] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠 (内加量)、微晶纤维素,采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀,得混合物 I。
- [0260] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10%的水溶液。
- [0261] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中,混合,以 10%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材,高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃以下沸腾干燥。

- [0262] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0263] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠（外加量）、硬脂酸镁，混匀，测定干颗粒中主药含量，确定片重。
- [0264] (7) 压片。
- [0265] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣，增重约 2%~3%。
- [0266] (9) 检验合格后包装。
- [0267] 实施例 6
- |        |            |       |
|--------|------------|-------|
| [0268] | 格列吡嗪       | 2.86g |
| [0269] | 盐酸二甲双胍     | 260g  |
| [0270] | 微晶纤维素      | 160g  |
| [0271] | 聚维酮 K30    | 7.0g  |
| [0272] | 羧甲基淀粉钠（内加） | 16g   |
| [0273] | 羧甲基淀粉钠（外加） | 34.5g |
| [0274] | 硬脂酸镁（外加）   | 3.8g  |
- [0275] 制成 1000 片
- [0276] 包衣液处方组成为：
- |        |             |            |
|--------|-------------|------------|
| [0277] | 欧巴代 85G     | 15g        |
| [0278] | 纯化水配        | 85ml       |
| [0279] | 制成 15% 的包衣液 | 包衣增重 2%~3% |
- [0280] (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛；备用。
- [0281] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠（内加量）、微晶纤维素，采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀，得混合物 I。
- [0282] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10% 的水溶液。
- [0283] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中，混合，以 10% 聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材，高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。
- [0284] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0285] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠（外加量）、硬脂酸镁，混匀，测定干颗粒中主药含量，确定片重。
- [0286] (7) 压片。
- [0287] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣，增重约 2%~3%。
- [0288] (9) 检验合格后包装。
- [0289] 实施例 7
- |        |         |      |
|--------|---------|------|
| [0290] | 格列吡嗪    | 2.5g |
| [0291] | 盐酸二甲双胍  | 375g |
| [0292] | 微晶纤维素   | 140g |
| [0293] | 聚维酮 K30 | 10g  |

- [0294] 羧甲基淀粉钠（内加） 28g
- [0295] 羧甲基淀粉钠（外加） 28g
- [0296] 硬脂酸镁（外加） 3g
- [0297] 制成 1000 片
- [0298] 包衣液处方组成为：
- [0299] 欧巴代 85G 15g
- [0300] 纯化水配 85ml
- [0301] 制成 15%的包衣液 包衣增重 2%~ 3%
- [0302] (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 80 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 60 目筛；备用。
- [0303] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠（内加量）、微晶纤维素，采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀，得混合物 I。
- [0304] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10%的水溶液。
- [0305] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中，混合，以 10%聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材，高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃以下沸腾干燥。
- [0306] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0307] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠（外加量）、硬脂酸镁，混匀，测定干颗粒中主药含量，确定片重。
- [0308] (7) 压片。
- [0309] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15%的溶液包衣，增重约 2%~ 3%。
- [0310] (9) 检验合格后包装。
- [0311] 实施例 8
- [0312] 格列吡嗪 2.1g
- [0313] 盐酸二甲双胍 490g
- [0314] 微晶纤维素 128g
- [0315] 聚维酮 K30 14.3g
- [0316] 羧甲基淀粉钠（内加） 37.9g
- [0317] 羧甲基淀粉钠（外加） 16.5g
- [0318] 硬脂酸镁（外加） 3.5g
- [0319] 制成 1000 片
- [0320] 包衣液处方组成为：
- [0321] 欧巴代 85G 15g
- [0322] 纯化水配 85ml
- [0323] 制成 15%的包衣液 包衣增重 2%~ 3%
- [0324] (1) 格列吡嗪粉碎过 80 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 60 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 600 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 40 目筛；备用。
- [0325] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠（内加量）、微晶纤维素，采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀，得混合物 I。

- [0326] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10% 的水溶液。
- [0327] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中, 混合, 以 10% 聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材, 高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。
- [0328] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0329] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠 (外加量)、硬脂酸镁, 混匀, 测定干颗粒中主药含量, 确定片重。
- [0330] (7) 压片。
- [0331] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣, 增重约 2%~3%。
- [0332] (9) 检验合格后包装。
- [0333] 实施例 9
- |        |             |       |
|--------|-------------|-------|
| [0334] | 格列吡嗪        | 2.86g |
| [0335] | 盐酸二甲双胍      | 260g  |
| [0336] | 微晶纤维素       | 160g  |
| [0337] | 聚维酮 K30     | 7.0g  |
| [0338] | 羧甲基淀粉钠 (内加) | 16g   |
| [0339] | 羧甲基淀粉钠 (外加) | 34.5g |
| [0340] | 硬脂酸镁 (外加)   | 3.8g  |
- [0341] 制成 1000 片
- [0342] 包衣液处方组成为:
- |        |         |      |
|--------|---------|------|
| [0343] | 欧巴代 85G | 15g  |
| [0344] | 纯化水配    | 85ml |
- [0345] 制成 15% 的包衣液 包衣增重 2%~3%
- [0346] (1) 格列吡嗪粉碎过 120 目筛; 盐酸二甲双胍粉碎过 100 目筛; 微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 100 目筛; 聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 80 目筛; 备用。
- [0347] (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠 (内加量)、微晶纤维素, 采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀, 得混合物 I。
- [0348] (3) 将聚维酮 K30 配制成 10% 的水溶液。
- [0349] (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中, 混合, 以 10% 聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材, 高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。
- [0350] (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。
- [0351] (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠 (外加量)、硬脂酸镁, 混匀, 测定干颗粒中主药含量, 确定片重。
- [0352] (7) 压片。
- [0353] (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣, 增重约 2%~3%。
- [0354] (9) 检验合格后包装。
- [0355] 实施例 10
- |        |      |      |
|--------|------|------|
| [0356] | 格列吡嗪 | 2.5g |
|--------|------|------|

- |        |  |            |
|--------|--|------------|
| [0357] | 盐酸二甲双胍   | 375g       |
| [0358] | 微晶纤维素  | 140g       |
| [0359] | 聚维酮 K30  | 10g        |
| [0360] | 羧甲基淀粉钠（内加）   | 28g        |
| [0361] | 羧甲基淀粉钠（外加）   | 28g        |
| [0362] | 硬脂酸镁（外加）   | 3g         |
| [0363] | 制成 1000 片  |            |
| [0364] | 包衣液处方组成为：  |            |
| [0365] | 欧巴代 85G  | 15g        |
| [0366] | 纯化水配   | 85ml       |
| [0367] | 制成 15% 的包衣液  | 包衣增重 2%~3% |
| [0368] | (1) 格列吡嗪粉碎过 100 目筛；盐酸二甲双胍粉碎过 80 目筛；微晶纤维素、羧甲基淀粉钠过 100 目筛；聚维酮 K30 和硬脂酸镁过 40 目筛；备用。       |            |
| [0369] | (2) 称取处方量格列吡嗪、羧甲基淀粉钠（内加量）、微晶纤维素，采用等量递加的方法依次过 40 目筛混匀，得混合物 I。                           |            |
| [0370] | (3) 将聚维酮 K30 配制成 10% 的水溶液。   |            |
| [0371] | (4) 将上述混合物 I 与处方量的盐酸二甲双胍同置混合制粒机中，混合，以 10% 聚维酮 K30 水溶液为粘合剂制软材，高速剪切制湿颗粒。湿颗粒在 60℃ 以下沸腾干燥。 |            |
| [0372] | (5) 干颗粒用 20 目筛整粒。  |            |
| [0373] | (6) 按比例外加羧甲基淀粉钠（外加量）、硬脂酸镁，混匀，测定干颗粒中主药含量，确定片重。  |            |
| [0374] | (7) 压片。  |            |
| [0375] | (8) 将欧巴代 85G 薄膜包衣预混剂用纯化水配制成 15% 的溶液包衣，增重约 2%~3%。                                       |            |
| [0376] | (9) 检验合格后包装。   |            |