



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103705515 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201310740586. 0

(22) 申请日 2013. 12. 27

(71) 申请人 华润赛科药业有限责任公司
地址 100124 北京市朝阳区百子湾西里 402 号楼金海商富中心 2 号楼 21 层

(72) 发明人 何凤娟 薛超 蒋玲敏 王文峰

(74) 专利代理机构 北京纽乐康知识产权代理事务
所 11210

代理人 田磊

(51) Int. Cl.

A61K 31/451 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

A61K 31/155 (2006. 01)

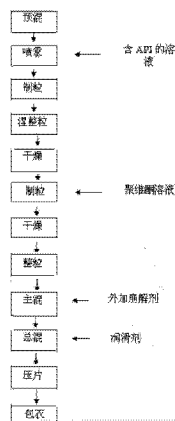
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种包含活性成分瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法, 所述药物组合物含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍以及药学上可接受的赋形剂, 所述制备方法包括以下步骤: 通过高剪切混合制粒机将瑞格列奈与二甲双胍混合均匀; 以及通过一步制粒技术将粘合剂溶液直接喷入瑞格列奈与二甲双胍组合物中制粒, 再加部分辅料后制备成片剂。本发明有益效果: 本发明可以保证瑞格列奈具有较好的均一性及不受 pH 值影响的溶出度, 同时改善了盐酸二甲双胍可压性差的问题, 工艺稳定, 颗粒均一、流动性好, 解决了低规格瑞格列奈与高规格二甲双胍的混合均一性问题和溶出度问题。



1. 一种含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法,所述药物组合物含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍以及药学上可接受的赋形剂,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

通过高剪切混合制粒机将瑞格列奈与二甲双胍混合均匀;以及

通过一步制粒技术将粘合剂溶液直接喷入瑞格列奈与二甲双胍组合物中制粒,再加部分辅料后制备成片剂。

2. 根据权利要求 1 所述的含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物,其特征在于:所述赋形剂包括崩解剂、稀释剂、粘合剂和润滑剂。

3. 根据权利要求 2 所述的含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物,其特征在于:所述崩解剂选自羧甲淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙纤维素中一种或几种。

4. 根据权利要求 2 所述的含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物,其特征在于:所述稀释剂选自乳糖、甘露醇、山梨醇、玉米淀粉、微晶纤维素 PH101 中的一种或几种。

5. 根据权利要求 2 所述的含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物,其特征在于:所述粘合剂选自聚维酮 PVP K30、羟丙基纤维素 HPC-L、玉米淀粉、羟丙基甲基纤维素中的一种或几种。

6. 根据权利要求 2 所述的含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物,其特征在于:所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、滑石粉、十二烷基硫酸钠、氢化植物油、硬脂富马酸钠、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。

7. 一种含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法,其特征在于,所述药物组合物包括以下原料:盐酸二甲双胍 500g,微晶纤维素 PH101 37g,交联聚维酮 XL-10 37.8g,聚乙二醇 6000 5g,聚维酮 K30 31.5g,瑞格列奈 1g,葡甲胺 0.5g,泊洛沙姆 188 0.3g,PVPP XL-10 12.6g 以及硬脂酸镁 3.5g。

8. 一种含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法,其特征在于,所述药物组合物包括以下原料:盐酸二甲双胍 500g,微晶纤维素 PH101 37g,交联聚维酮 XL-10 37.8g,聚乙二醇 6000 5g,聚维酮 K30 31.5g,瑞格列奈 2g,葡甲胺 1g,泊洛沙姆 188 0.6g,PVPP XL-10 12.6g 以及硬脂酸镁 3.5g。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

1) 将瑞格列奈、葡甲胺、泊洛沙姆溶解于乙醇溶液中得到混合溶液;

2) 将盐酸二甲双胍粉碎过筛,备用;

3) 称取配方量的盐酸二甲双胍、微晶纤维素 PH101、交联聚维酮 XL-10 及聚乙二醇 6000,并置于高剪切混合制粒机中混合均匀;

4) 将步骤 1) 得到的混合溶液加入至高剪切制粒机中,混合均匀后置于流化床干燥;

5) 将聚维酮 K30 喷入流化床中,设置雾化压力、喷液速度参数进行一步制粒;以及

6) 将制好的颗粒整粒后加入交联聚维酮 XL-10 及硬脂酸镁混合,压片,包薄膜衣。

含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,具体涉及一种含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法。

背景技术

[0002] 瑞格列奈(Repaglinide)盐酸二甲双胍(Metformin HCl)片(PrandiMet)是诺和诺德公司(Novo Nordisk)研发的一种用于治疗II型糖尿病的药物,由美国FDA于2008年7月正式批准上市,剂量规格为瑞格列奈/盐酸二甲双胍1 mg/500 mg和2mg/500mg。PrandiMet结合了两种不同的作用机制药物改善2型糖尿病患者的血糖控制。瑞格列奈与胰岛β细胞膜外依赖ATP的钾离子通道上的KDA蛋白特异性结合使钾通道关闭β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较快。二甲双胍是一种降血糖剂,延缓葡萄糖由胃肠道的摄取,通过提高胰岛素的敏感性而增加外周葡萄糖的利用,以及抑制肝、肾过度的糖原异生,不降低非糖尿病患者的血糖水平。

[0003] 美国FDA批准PrandiMet是基于瑞格列奈/盐酸二甲双胍1mg/500mg、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合用呈相近的生物等效性数据。临床研究证明,本品可安全有效地降低血红蛋白A1c浓度。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并具有协同作用:盐酸二甲双胍是治疗糖尿病首选药物,它通过抑制由肝产生的血糖量而降低空腹血糖(FPG),它能明显改善患者的耐糖量和高胰岛素血症,降低血浆游离脂肪酸和甘油三酯水平,改善人体对胰岛素的自然反应;瑞格列奈是非磺酰脲类促胰岛素分泌药,刺激餐后胰腺分泌胰岛素,从而较快降低餐后2小时血糖(PPG),其作用快于磺酰脲类。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,为临床用药提供了新选择,受到医生和患者的广泛青睐,具有广阔的市场前景。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。

[0004] 盐酸二甲双胍和瑞格列奈均为速释成分,瑞格列奈的剂量只有1或2 mg,而盐酸二甲双胍的剂量则为500 mg,两种主药成分比例悬殊,瑞格列奈溶解度较低,盐酸二甲双胍可压性较差,因此需要寻找工艺简单,溶出行为稳定,同时保证瑞格列奈良好的含量均一性、溶出度的处方工艺。

[0005] W02007131930公开了将瑞格列奈与特殊辅料一起采用喷雾制粒,粉碎后与盐酸二甲双胍湿法制粒,外加其他辅料压片。W02008037807公开了含瑞格列奈预处理粉碎物,此粉碎物具有非pH依赖溶出特性,在低于相对湿度25%条件下与二甲双胍部分混合,其采用的是将两部分分别制粒,同时在瑞格列奈部分加入了一种碱性物质以增进溶出。然而上述技术均采用特别的辅料且制备工艺复杂,在国内辅料品种较少、生产设备尚未达到先进水平的情况下,实现工业化生产存在一定困难。

[0006] 一步制粒即流化喷雾制粒是用气流把粉末悬浮,呈流态化,再喷入粘合剂液体,使粉末凝结,此法制得的颗粒粒度较细、分布均匀,松密度极小,流动性好,压制的片剂质量较好。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法,同时解决盐酸二甲双胍规格较大、可压性较差,瑞格列奈规格较小、均一性难以保证,溶解度较低,溶出较差的缺点。

[0008] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现:

一种含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法,所述药物组合物含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍以及药学上可接受的赋形剂,所述制备方法包括以下步骤:

通过高剪切混合制粒机将瑞格列奈与二甲双胍混合均匀;以及

通过一步制粒技术将粘合剂溶液直接喷入瑞格列奈与二甲双胍组合物中制粒,再加部分辅料后制备成片剂。

[0009] 本发明的组合物中含有的赋形剂包括:润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、滑石粉、十二烷基硫酸钠、氢化植物油、硬脂富马酸钠、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇等一种或几种的混合物;崩解剂,如羧甲淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠等一种或几种的混合物;稀释剂,如乳糖、玉米淀粉、微晶纤维素 PH101、山梨醇、甘露醇素等一种或几种的混合物;粘合剂,如聚维酮 K30、羟丙基纤维素 HPC-L、玉米淀粉、羟丙基甲基纤维素中的一种或几种;增溶剂,如葡甲胺、泊洛沙姆、聚乙二醇等一种或几种的混合物。

[0010] 本发明的药物组合物,含有 1mg 或 2mg 瑞格列奈及 500mg 盐酸二甲双胍。瑞格列奈以溶液态加入。

[0011] 本发明的有益效果为:本发明可以保证瑞格列奈具有较好的均一性及不受 PH 值影响的溶出度,同时改善了盐酸二甲双胍可压性差的问题,工艺稳定,颗粒均一、流动性好,解决了低规格瑞格列奈与高规格二甲双胍的混合均一性问题和溶出度问题。

附图说明

[0012] 图 1 是本发明实施例所述含有瑞格列奈和盐酸二甲双胍的药物组合物的制备方法的工艺流程。

具体实施方式

[0013] 本发明通过下列实施例进一步更详细加以说明,然而,下述实施例并不是为了对本发明范围进行限制。

[0014] 本发明实施例的药物组合物的配方组成如下:

实施例 1 (1000 片量)

组分	用量/g
盐酸二甲双胍	500
微晶纤维素 PH101	37
交联聚维酮 XL-10	37.8
聚乙二醇 6000	5
聚维酮 K30	31.5
瑞格列奈	1
葡甲胺	0.5
泊洛沙姆 188	0.3
PVPP XL-10	12.6
硬脂酸镁	3.5

制备方法：

- 1) 将瑞格列奈、葡甲胺、泊洛沙姆溶解于乙醇溶液中得到混合溶液；
- 2) 将盐酸二甲双胍粉碎过筛，备用；
- 3) 称取配方量的盐酸二甲双胍、微晶纤维素 PH101、交联聚维酮 XL-10 及聚乙二醇 6000，并置于高剪切混合制粒机中混合均匀；
- 4) 将步骤 1) 得到的混合溶液加入至高剪切制粒机中，搅拌均匀制软材，通过 2mm 筛网用提升式整粒机制粒，混合均匀后置于流化床干燥，设置物料温度 60℃；
- 5) 将配制好的聚维酮 K30 溶液喷入流化床中，设置雾化压力、喷液速度参数进行一步制粒，设置物料温度 60℃；
- 6) 将制好的颗粒整粒后加入交联聚维酮 XL-10 及硬脂酸镁混合，压片；选用 OPADRY II 包衣，包衣增重 1%~3%，即得。

[0015] 工艺流程见附图 1。

[0016] 实施例 2 (1000 片量, 单位 :g)

组分	用量/g
盐酸二甲双胍	500
微晶纤维素 PH101	37
交联聚维酮 XL-10	37.8
聚乙二醇 6000	5
聚维酮 K30	31.5
瑞格列奈	2
葡甲胺	1
泊洛沙姆 188	0.6
交联聚维酮 XL-10	12.6
硬脂酸镁	3.5

制备方法：

- 1) 将瑞格列奈、葡甲胺、泊洛沙姆溶解于乙醇溶液中得到混合溶液；
- 2) 将盐酸二甲双胍粉碎过筛, 备用；
- 3) 称取配方量的盐酸二甲双胍、微晶纤维素 PH101、交联聚维酮 XL-10 及聚乙二醇 6000, 并置于高剪切混合制粒机中混合均匀；
- 4) 将步骤 1) 得到的混合溶液加入至高剪切制粒机中, 搅拌均匀制软材, 通过 2mm 筛网用提升式整粒机制粒, 混合均匀后置于流化床干燥, 设置物料温度 60℃；
- 5) 将配制好的聚维酮 K30 溶液喷入流化床中, 设置雾化压力、喷液速度参数进行一步制粒, 设置物料温度 60℃；
- 6) 将制好的颗粒整粒后加入交联聚维酮 XL-10 及硬脂酸镁混合, 压片；选用 OPADRY II 包衣, 包衣增重 1%~3%, 即得。

[0017] 工艺流程见附图 1。

[0018] 实施例 1 和实施例 2 的颗粒流动性、堆密度、拍实密度、片剂硬度、脆碎度结果见表 1：

表 1 流动性、堆密度、拍实密度、片剂硬度、脆碎度测定结果

实施例	休止角 (°)	堆密度 (g/ml)	拍实密度 (g/ml)	硬度 (kg)	脆碎度 (%)
实施例 1	25	0.58	0.75	13~16	0.06
实施例 2	28	0.52	0.73	13~16	0.04

结果表明颗粒的流动性良好, 可压性能满足压片要求。

[0019] 实施例 1 和实施例 2 的颗粒粒度分布结果见表 2：

表 2 粒度分布测定结果

实施例	40 目筛上%	40 目~60 目%	60 目~80 目%	80 目筛下%
实施例 1	6	66	17	11
实施例 2	7	61	23	9

实施例 1 和实施例 2 的含量均匀度结果见表 3；结果表明含量均匀度满足中国药典要求 $A+1.8S \leq 15.0$ 。

[0020] 表 3 含量均匀度测定结果 ($A+1.8S$)

实施例	瑞格列奈含量均匀度 ($A+1.8S$)
实施例 1	2.59
实施例 2	3.67

实施例 1 和实施例 2 的的溶出曲线结果见表 4~表 7；结果表明瑞格列奈在四种不同的溶出介质中 15min 溶出均能满足大于 90%，基本完全溶出，满足血糖控制需要快速起效的要求。

[0021] 表 4 实施例 1 中瑞格列奈溶出曲线

取样点	pH 5.0 缓冲液		0.1N 盐酸		纯化水		pH6.8 缓冲溶液	
	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%
5 min	48.5	4.06	50.3	6.22	54.9	3.13	52.6	5.23
10 min	61.7	3.67	67.5	4.56	68.7	3.43	64.0	4.63
15 min	91.1	1.98	95.0	2.44	94.9	2.86	91.9	2.61
20 min	92.8	2.54	96.2	2.56	96.9	2.57	94.0	2.73
30 min	93.4	2.13	97.4	2.40	97.9	2.48	95.8	2.88

表 5 实施例 1 中盐酸二甲双胍溶出曲线

取样点	pH 5.0 缓冲液		0.1N 盐酸		纯化水		pH6.8 缓冲溶液	
	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%
5 min	52.2	2.96	53.0	5.97	59.0	2.65	55.8	5.28
10 min	90.6	2.66	91.6	2.28	90.5	2.42	91.6	2.13
15 min	100.4	1.66	99.7	1.17	98.6	4.15	101.6	1.34
20 min	102.1	1.54	101.1	1.92	102.1	0.76	101.6	0.95
30 min	102.0	3.02	102.9	0.94	101.1	2.96	105.2	1.43

表 6 实施例 2 中瑞格列奈溶出曲线

取样点	pH 5.0 缓冲液		0.1N 盐酸		纯化水		pH6.8 缓冲溶液	
	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%
5 min	55.2	3.16	61.7	3.75	68.4	1.82	53.2	6.07
10 min	67.8	4.36	95.0	2.41	99.8	4.75	80.2	2.49
15 min	96.7	4.84	99.9	2.70	97.2	3.36	93.9	3.99
20 min	100.9	4.95	102.1	2.48	96.9	1.79	98.4	4.35
30 min	99.0	4.96	104.0	2.12	99.9	2.10	97.7	5.05

表 7 实施例 2 中盐酸二甲双胍溶出曲线

取样点	pH 5.0 缓冲液		0.1N 盐酸		纯化水		pH6.8 缓冲溶液	
	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%	溶出度%	RSD%
5 min	39.5	1.57	54.2	0.86	58.7	5.11	56.6	2.33
10 min	92.6	2.75	89.7	0.89	91.4	1.80	93.1	0.74
15 min	98.0	1.95	97.8	1.40	99.1	1.97	100.8	2.00
20 min	102.8	0.95	99.7	1.78	99.8	1.91	103.4	1.52
30 min	104.8	1.09	100.8	0.73	102.1	1.22	105.9	1.44

本发明不局限于上述最佳实施方式,任何人在本发明的启示下都可得出其他各种形式的产品,但不论在其形状或结构上作任何变化,凡是具有与本发明相同或相近似的技术方案,均落在本发明的保护范围之内。

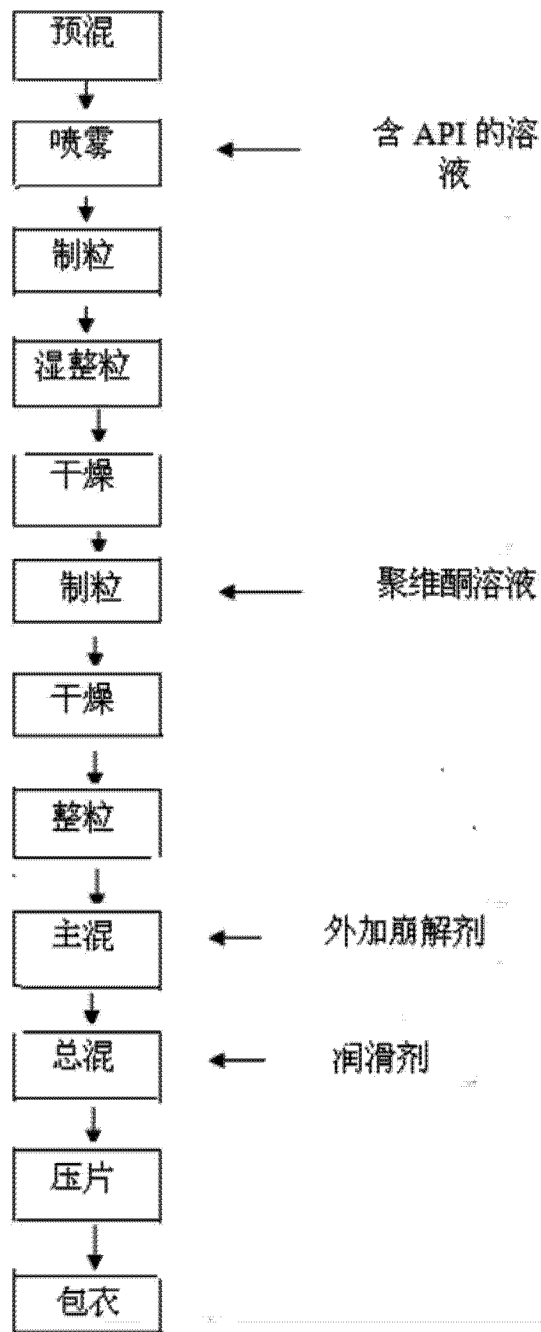


图 1