



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106924237 B

(45)授权公告日 2019.12.03

(21)申请号 201710123019.9

CN 104825417 A,2015.08.12,

(22)申请日 2017.03.03

CN 105582008 A,2016.05.18,

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106924237 A

Estrategia Corporativa BASF.Kollidon  
VA 64.《[http://www.rumapel.com.ar/pharma\\_excipientes/ficha\\_tecnica/Kollidon%20VA2064.pdf](http://www.rumapel.com.ar/pharma_excipientes/ficha_tecnica/Kollidon%20VA2064.pdf)》.2000,第1-10页.

(43)申请公布日 2017.07.07

(73)专利权人 杭州华东医药集团新药研究院有限公司

地址 310011 浙江省杭州市莫干山路866号

P.J. Claassen.The effect of filler,  
active ingredient and Kollidon VA64  
solubility on the release profile of the  
active ingredient from wet granulation  
tablet formulations.《[http://  
dspace.nwu.ac.za/bitstream/handle/10394/  
9003/Claassen\\_PJ\(Cobus\).pdf](http://dspace.nwu.ac.za/bitstream/handle/10394/9003/Claassen_PJ(Cobus).pdf)

(72)发明人 白海波 章小永

jsessionid=  
4A1446E71A2FB7D00706165D2BEEBF76?sequence  
=1》.2012,第52-58页.

(51)Int.Cl.

A61K 31/351(2006.01)

A61K 31/155(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

审查员 王芳菲

(56)对比文件

CN 102573808 A,2012.07.11,

CN 103705515 A,2014.04.09,

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种含有恩格列净和盐酸二甲双胍的药物组合物

(57)摘要

本发明公开了一种含恩格列净和盐酸二甲双胍的药物组合物,含有填充剂、粘合剂、助流剂、润滑剂,其中粘合剂为9-11%;本发明还公开了一种制备恩格列净和盐酸二甲双胍药物组合物的方法。本发明所公开的恩格列净和盐酸二甲双胍药物组合物硬度大,溶出迅速,片间溶出度RSD小。

1. 一种含有恩格列净和盐酸二甲双胍的药物组合物,含有填充剂、粘合剂、助流剂、润滑剂,其特征是按重量计,粘合剂为9-11%;

其中所述的填充剂为微晶纤维素,粘合剂为共聚维酮va64,助流剂为二氧化硅,润滑剂为硬脂酸镁;

其中所述的共聚维酮va64在制备时以22-24.8% g/ml的浓度加入。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于所述的药物组合物制成固体制剂。

3. 如权利要求2所述的药物组合物,其特征在于所述的固体制剂为片剂。

4. 一种制备如权利要求1所述的含有恩格列净和盐酸二甲双胍的药物组合物的方法:

a. 将恩格列净、盐酸二甲双胍和微晶纤维素混合,得到恩格列净盐酸二甲双胍和微晶纤维素混合物 ;

b. 将该混合物置入流化床制粒机内,向该混合物喷入共聚维酮va64,制成颗粒;

c、加入助流剂、润滑剂,以常规方法制成固体制剂。

5. 根据权利要求4 所述的制备方法,其特征在于流化床的蠕动泵速度为30rpm。

## 一种含有恩格列净和盐酸二甲双胍的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更具体的说涉及到含有恩格列净和盐酸二甲双胍的药物组合物。

### 背景技术

[0002] II型糖尿病的发病率越来越高,其并发症(如糖尿病足、目盲、肾衰竭等)不仅影响到患者的生活质量,并且有可能导致寿命的缩短。

[0003] 恩格列净(empagliflozin)是一种口服的钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)的抑制剂。SGLT-2是主要负责从肾小球滤液中再吸收葡萄糖进入体循环的运输者,通过抑制SGLT-2,恩格列净减少了肾对滤过葡萄糖的再吸收,并降低了葡萄糖的肾阈值,从而增加了尿糖的排泄。盐酸二甲双胍是经典的降糖药物,可以降低II型糖尿病患者空腹及餐后的高血糖。

[0004] 恩格列净/盐酸二甲双胍片为恩格列净和盐酸二甲双胍的复方制剂。经大鼠口服糖耐量实验研究显示,恩格列净和盐酸二甲双胍单独口服以及同时给药均能够降低血糖水平,并且同时给药的降糖作用(降低63%)显著高于单独给予恩格列净(降低37%)或盐酸二甲双胍(降低39%)组,显示出恩格列净/盐酸二甲双胍片具有更好的降糖效果。

[0005] 恩格列净/盐酸二甲双胍片是由勃林格殷格翰公司开发用于治疗糖尿病的复方制剂。2015年5月,欧盟批准恩格列净/盐酸二甲双胍的上市申请。2015年8月,FDA批准恩格列净盐酸二甲双胍复方上市。目前中国尚未批准该药的进口,国内尚无产品上市。

[0006] 恩格列净原料为白色至微黄色的粉末;极微溶于水(pH1.0、pH4.0、pH7.4水介质中都是极微溶解),微溶于乙腈、50%甲醇、乙醇,溶于50%乙腈,略溶于甲醇,几乎不溶于甲苯。盐酸二甲双胍原料为白色结晶性粉末;无臭。易溶于水,在甲醇中溶解,在乙醇中微溶,在氯仿或乙醚中不溶。

[0007] 在专利申请《吡喃葡萄糖基取代的苯基衍生物、含该化合物的药物、其用途及其制备方法》(申请号200580006944.9)中,提出包含恩格列净的通式化合物可以与二甲双胍组合使用,或包含在同一制剂中;但此专利申请没有公开两个药物作为同一制剂时的处方;《使用SGLT-2抑制剂的组合治疗及其药物组合物》(申请号200780041878.8)公开了恩格列净与二甲双胍的组合及其用于I型糖尿病、II型糖尿病用途等。指出组合物的剂型包括可药用载体及助剂,剂型可包括片剂、胶囊、小胶囊等。还公开了所选用的药用载体可以为玉米淀粉、乳糖、葡萄糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸等。但未公开具体处方。

[0008] 《药物组合物、药物剂型、其制备方法、治疗方法及其用途》(申请号201080044077.9)公开了SGLT-2与二甲双胍的固体制剂,还公开了处方,具体为粘合剂为3.9—8.3%,填充剂1为2.3—8.0%、填充剂2为0—4.4%、填充剂3为0—33%,润滑剂为0.7—1.5%,助流剂为0.05—0.5%,崩解剂为0.00—3.0%。在这一处方中,因粘合剂的量偏少,当制成片剂时,所制得的片剂,会存在硬度小,从而引起脆碎度不合格,不利于后续包衣工序的进行;同时最终的片间的溶出RSD偏大,15min溶出RSD超过10%,这将可能导致日

间血药浓度有较大变异,引起血糖波动。

[0009] 因此从提高药品质量的角度出发,需要有一种制剂处方和合适的生产工艺,使制备得到的复方制剂具有良好的溶解性的同时,具有较大的硬度,更小的片间溶出RSD。

## 发明内容

[0010] 本发明的目的是提供一种含有恩格列净与二甲双胍的药物组合物。

[0011] 本发明的目的还在于所制得的组合物具有更高的药物品质,达到更好硬度与更小的片间溶出RSD。为了达到产业化及高品质,本发明提供含有恩格列净与二甲双胍的复方制剂,可以达到其中的恩格列净15min溶出度不得低于85%,制剂硬度控制目标不小于12kg,颗粒属性大于制粒总投料量的70%(重量比)。

[0012] 本发明中提及的二甲双胍、盐酸二甲双胍两者间无区别,均指目前正在使用的药物盐酸二甲双胍。本发明中出现的va64为共聚维酮VA64的简写。

[0013] 本发明提供了一种含有恩格列净和盐酸二甲双胍的组合物,含有填充剂、粘合剂、助流剂、润滑剂,按重量计,其中所述的粘合剂为9-11%;其中所述的填充剂为微晶纤维素,粘合剂为共聚维酮VA64,助流剂为二氧化硅,润滑剂为硬脂酸镁。

[0014] 粘合剂的种类、型号、用量显著影响片剂硬度和溶出度。本发明所选择的粘合剂及其用量保证了本发明技术目的的实现。

[0015] 其中所述的组合物可以制成固体制剂,如片剂、胶囊等,优选为片剂。

[0016] 本发明还公开了制备含有恩格列净和盐酸二甲双胍的组合物的方法:

[0017] a.将恩格列净/二甲双胍和微晶纤维素混合,得到恩格列净/二甲双胍和微晶纤维素混合物;

[0018] b.将该混合物置入流化床制粒机内,向该混合物喷入共聚维酮VA64,制成颗粒;

[0019] c、加入助流剂、润滑剂,以常规方法制成固体制剂。

[0020] 药物必须处于溶解状态才能被人体吸收,恩格列净溶解性差,需要通过特定技术增加其的溶解度。本发明所公开的流化床制粒技术制得的颗粒疏松多孔,颗粒更均一,并且在压制后,与传统的湿法制粒相比,具有更强、更快的溶出性,重现性良好,产量可调。

[0021] 本发明所获得的恩格列净/二甲双胍药物组合物溶解速度明显快于未经过该配方和工艺处理后的药物组合物,具有较好的溶解速度和溶出均匀性且可压性好。

[0022] 其中喷入恩格列净、二甲双胍和微晶纤维素混合物的共聚维酮VA64的浓度为22-24.8%。

[0023] 其中所述的流化床的蠕动泵速度为30rpm。

[0024] 本发明的片剂可选择性的进行薄膜包衣。包衣膜通常增重为2-5%,包衣膜由:成膜剂、增塑剂、色素等组成。

[0025] 本发明所公开的配方及工艺实现了恩格列净/二甲双胍药物组合物硬度大,溶出迅速,片间溶出RSD小的目的,适合工业化生产。

## 具体实施方式

[0026] 下面结合实施例对本发明作进一步的详细说明,但并不局限于下述的实施例。

[0027] 在实例中出现的“颗粒属性”是指能过24目筛但不能过100目筛的颗粒重量,占制

粒总投料量的重量百分比；溶出度是指15min累积溶出度；va64浓度为重量体积比(g/ml,%)

[0028] 实施例1处方量的选择

[0029] 通过试验设计(DOE)的方法确定处方中辅料的用量,同时考察影响片剂关键质量属性的因素。采用 $2^2$ -三个中心点的全析因设计,考察粘合剂用量、粘合剂浓度对颗粒属性(过24目筛不能过100目筛的颗粒重)、硬度、溶出度的影响。实验组合及结果如表1。

[0030] 表1辅料用量及浓度 $2^2$ -三中心点全析因设计表与结果

| std | run | va64 浓度(%) | va64 用量(%) | 颗粒属性(%) | 硬度(kg) | 恩格列净溶出度(%) | 二甲双胍溶出度(%) | 恩格列净溶出度RSD(%) |
|-----|-----|------------|------------|---------|--------|------------|------------|---------------|
| 7   | 1   | 27         | 10         | 65.8    | 13.9   | 90.0       | 98.7       | 11            |
| 1   | 2   | 22         | 9          | 73.9    | 12.1   | 93.5       | 99.3       | 3             |
| 6   | 3   | 27         | 10         | 83.6    | 13.8   | 89.2       | 97.9       | 13            |
| 4   | 4   | 32         | 11         | 55.0    | 7.2    | 86.1       | 98.3       | 14            |
| 3   | 5   | 22         | 11         | 94.0    | 14.9   | 88.4       | 98.5       | 4             |
| 2   | 6   | 32         | 9          | 59.4    | 10.3   | 90.5       | 98.1       | 15            |
| 5   | 7   | 27         | 10         | 63.5    | 13.4   | 91.0       | 98.6       | 13            |

[0032] 各组合具体原辅料量如表2

[0033] 表2各组合原辅料用量表

[0034]

| 用量(g) | std 1 | std 2 | std 3 | std 4 | std 5 | std 6 | std 7 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 恩格列净  | 25    | 25    | 25    | 25    | 25    | 25    | 25    |
| 二甲双胍  | 1000  | 1000  | 1000  | 1000  | 1000  | 1000  | 1000  |
| 微晶纤维素 | 34.0  | 33.6  | 9.9   | 10.1  | 21.4  | 21.8  | 20.9  |
| va64  | 106.2 | 106.3 | 129.8 | 129.7 | 118.3 | 118.0 | 119.0 |
| 二氧化硅  | 5.9   | 5.9   | 5.9   | 5.9   | 5.9   | 5.9   | 5.9   |
| 硬脂酸镁  | 9.4   | 9.4   | 9.4   | 9.4   | 9.4   | 9.4   | 9.4   |
| 纯化水   | 482   | 332   | 590   | 405   | 438   | 438   | 438   |

[0035] 制备方法:称取处方量的恩格列净、二甲双胍、微晶纤维素过筛混合均匀后,置于一制粒机内,设置进风温度75℃,物料温度50℃,风机频率25Hz,雾化压力0.1mpa,以30rpm的蠕动泵速度喷入一定浓度的处方量的va64进行制粒,颗粒控制水分在2%以下。整粒后的颗粒称重,计算颗粒属性,加入处方量的硬脂酸镁和二氧化硅,混合均匀,固定压片参数(片芯厚度)条件下,测定各处方片剂样品硬度,溶出度。

[0036] 用Design-Expert软件对数据进行分析显示,va64浓度是影响颗粒属性(过24目筛

不能过100目筛的颗粒重占制粒总投料量的比例)和硬度的显著因素 ( $P<0.05$ ) 且va64浓度和用量对硬度的交互作用影响显著 ( $P<0.01$ ), va64用量对恩格列净溶出有影响, 方差分析显示建立的数学模型达显著水平 ( $P<0.05$ )。

[0037] 通过以上析因设计发现了影响产品质量的关键因素是va64浓度和其用量。在设定恩格列净15min溶出度不得低于85%, 硬度控制目标不小于12kg, 颗粒属性大于制粒总投料量的70% (重量) 时, va64浓度选择范围在22-24.8%之间, 其用量选择范围在9.0-11%之间。在此设计空间内预测可达到上述期望的质量目标。

[0038] 实施例2粘合剂种类的选择

[0039] 采用制粒工艺时, 粘合剂种类会对片剂溶出产生较大的影响, 本发明对粘合剂的种类进行了筛选试验, 实验组合及结果见表3-4

[0040] 表3不同粘合剂处方组成

| 原辅料名称       | 200片处方用量 (g) |         |         |
|-------------|--------------|---------|---------|
|             | 实施例 2-1      | 实施例 2-2 | 实施例 2-3 |
| 恩格列净        | 2.5          | 2.5     | 2.5     |
| 二甲双胍        | 100          | 100     | 100     |
| 微晶纤维素       | 4.6          | 4.6     | 4.6     |
| [0041] va64 | 11.7         | —       | —       |
| S630        | —            | 11.7    | —       |
| K28         | —            | —       | 11.7    |
| 二氧化硅        | 0.8          | 0.8     | 0.8     |
| 硬脂酸镁        | 0.7          | 0.7     | 0.7     |
| 纯化水         | 43           | 43      | 43      |

[0042] 表4粘合剂种类对片剂关键属性影响考察结果

[0043]

| 测定项目           | 实施例2-1 | 实施例2-2 | 实施例2-3 |
|----------------|--------|--------|--------|
| 颗粒属性 (%)       | 90     | 67     | 65     |
| 硬度 (kg)        | 12.1   | 7.0    | 8.9    |
| 恩格列净溶出度 (%)    | 94.8   | 98.6   | 76.6   |
| 二甲双胍溶出度 (%)    | 101.1  | 100.5  | 89.2   |
| 恩格列净溶出度RSD (%) | 3.4    | 12     | 14     |

[0044] 根据以上试验结果, va64较其他类型粘合剂适合于本发明的完成。

[0045] 实施例3具体处方

[0046] 恩格列净、盐酸二甲双胍5mg/500mg和12.5mg/500mg规格的单层片剂(片芯)的组成见表5中。

[0047] 表5处方

[0048]

| 实施例3-1 (1万片) | 投料量 (g) | 重量 % |
|--------------|---------|------|
|--------------|---------|------|

|       |       |             |
|-------|-------|-------------|
| 恩格列净  | 50    | 0.85        |
| 二甲双胍  | 5000  | 84.75       |
| 微晶纤维素 | 153.1 | 2.6         |
| va64  | 620   | 10.5        |
| 二氧化硅  | 41.4  | 0.7         |
| 硬脂酸镁  | 35.5  | 0.6         |
| 纯化水   | 2700L | (va64浓度) 23 |

## [0049]

| 实施例3-2 (1万片) | 投料量 (g) | 重量%           |
|--------------|---------|---------------|
| 恩格列净         | 125     | 2.12          |
| 盐酸二甲双胍       | 5000    | 84.75         |
| 微晶纤维素PH101   | 167.1   | 2.83          |
| va64         | 531     | 9.00          |
| 胶体二氧化硅       | 41.4    | 0.70          |
| 硬脂酸镁         | 35.5    | 0.60          |
| 纯化水          | 2140L   | (va64浓度) 24.8 |

## [0050] 制备操作:

[0051] 盐酸二甲双胍及微晶纤维素、恩格列净可作为粉末添加并实施预混合、然后通过喷雾由va64和纯净水组成的“制粒液体”来实施流化床制粒。在流化床制粒完成后,用合适的筛网筛选颗粒。将经筛选的颗粒与无水胶体二氧化硅及作为润滑剂的硬脂酸镁掺和。使用常用旋转压片机将最终混合物压缩成片剂。

## [0052] 实施例4溶出对比试验

[0053] 对于偏离本发明的va64用量的处方(如表6),得到以下结果,如表7。

[0054] 表6不同聚乙烯吡咯烷酮用量及浓度处方

## [0055]

| 用量 (g) | 实施例4-1 | 实施例4-2 | 实施例4-3 |
|--------|--------|--------|--------|
| 恩格列净   | 25     | 25     | 25     |
| 二甲双胍   | 1000   | 1000   | 1000   |
| 微晶纤维素  | 35.3   | 46.87  | 5.1    |
| va64   | 106.2  | 94.6   | 136.5  |
| 二氧化硅   | 5.9    | 5.9    | 5.9    |
| 硬脂酸镁   | 7.6    | 7.6    | 7.6    |
| 纯化水    | 331    | 430    | 620    |

[0056] 表7粘合剂浓度及用量对片剂关键属性影响考察结果

[0057]

| 测定项目            | 实施例 4-1 | 实施例 4-2 | 实施例 4-3 | 实施例 3-1 | 实施例 3-2 |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 颗粒属性(%)         | 52      | 74.6    | 59.3    | 85      | 91      |
| 硬度 (kg)         | 9.5     | 10.2    | 8.87    | 13.6    | 12.7    |
| 恩格列净溶出度 (%)     | 74.8    | 78.5    | 76.6    | 92.1    | 90.7    |
| 恩格列净溶出度 RSD (%) | 18      | 13      | 16      | 4.1     | 3.8     |
| 二甲双胍溶出度 (%)     | 93.1    | 96.5    | 91.2    | 98.2    | 97.9    |

[0058] 以上试验结果表明,va64的用量为8% (实施例4-2) 和11.6% (实施例4-3),以及浓度为32% (实施例4-1) 均不能实现期望目标。即颗粒属性>70%,恩格列净15min溶出度不得低于85%,RSD<10%,硬度大于12kg。

[0059] 实施例4制粒工艺参数选择

[0060] 本制剂采用流化床制粒工艺,按照处方如表8,以5mg/500mg规格10000片规模,采用Plackett-Burman实验方案对制粒参数进行筛选,实验组合及结果见表9。

[0061] 表8恩格列净/二甲双胍处方

[0062]

| 成分     | 用量 (g) | 比例 (%)      |
|--------|--------|-------------|
| 恩格列净   | 50     | 0.85        |
| 盐酸二甲双胍 | 5000   | 84.7        |
| 微晶纤维素  | 242.1  | 4.10        |
| va64   | 531    | 9           |
| 二氧化硅   | 41.4   | 0.70        |
| 硬脂酸镁   | 35.5   | 0.60        |
| 纯化水    | 2413   | (va64浓度) 22 |

[0063] 表9 Plackett-Burman实验方案与结果



[0064]

| std | run | 蠕动泵速度 rpm | 进风温度 | 雾化压力 Mpa | 风机频率 Hz | 物料温度 | 颗粒属性 (%) |
|-----|-----|-----------|------|----------|---------|------|----------|
| 3   | 1   | 50        | 75   | 0.1      | 55      | 40   | 72.8     |
| 5   | 2   | 30        | 75   | 0.1      | 30      | 50   | 88.6     |
| 9   | 3   | 50        | 80   | 0.1      | 30      | 40   | 76.7     |
| 11  | 4   | 50        | 75   | 0.1      | 55      | 50   | 71.9     |
| 10  | 5   | 30        | 80   | 0.1      | 55      | 40   | 82.3     |
| 4   | 6   | 30        | 80   | 0.07     | 55      | 50   | 79.8     |
| 7   | 7   | 50        | 75   | 0.07     | 30      | 50   | 72.8     |
| 12  | 8   | 30        | 75   | 0.07     | 30      | 40   | 89.4     |
| 6   | 9   | 30        | 75   | 0.07     | 55      | 40   | 82.7     |
| 2   | 10  | 30        | 80   | 0.1      | 30      | 50   | 80.6     |
| 8   | 11  | 50        | 80   | 0.07     | 30      | 40   | 74.5     |
| 1   | 12  | 50        | 80   | 0.07     | 55      | 50   | 70.2     |

[0065] 数据分析显示,蠕动泵速度是影响颗粒属性的显著因素( $P < 0.05$ )。随蠕动泵速度增加,合格颗粒数量减少。

[0066] 在此设计空间内,可使合格颗粒最多的制粒参数是蠕动泵速度30rpm,进风温度75℃,雾化压力1bar,风机频率30Hz,物料温度40℃。

[0067] 由于蠕动泵速度是影响颗粒属性的显著因素,故进一步单独对蠕动泵速度对颗粒振实密度及片剂硬度进行了考察。结果显示蠕动泵速度与颗粒振实密度呈线性负相关( $R^2 = 0.976$ ),与硬度呈线性正相关( $R^2 = 0.9925$ )。因此,蠕动泵速度需设定在一合适的范围内才能达到预定质量目标,特别是溶出度控制目标。

[0068] 由于蠕动泵速度是关键制粒工艺参数,选择不同蠕动泵速度(20、25、30rpm)制成的颗粒调整压片参数使硬度至约12kg时压片,各取6片,采用选定的溶出度测定法测定15、30min累积溶出度,考察溶出度测定法对关键工艺的区分力及蠕动泵速度对溶出的影响,结果见表10。

[0069] 表10溶出度测定法对关键工艺的区分力

[0070]

| 成分   | 15min 溶出度 (%) (平均±SD, n=6) |                |               | 30min 溶出度 (%) (平均±SD, n=6) |                |               |
|------|----------------------------|----------------|---------------|----------------------------|----------------|---------------|
|      | 20rpm                      | 25rpm          | 30rpm         | 20rpm                      | 25rpm          | 30rpm         |
| 恩格列净 | 62.9±<br>0.59*             | 78.9±<br>0.91# | 88.4±<br>1.02 | 64.3±<br>0.74*             | 86.6±<br>0.82# | 90.6±<br>1.21 |
| 二甲双胍 | 101.6±<br>0.48*            | 94.9±<br>0.99# | 98.2±<br>0.68 | 103.1±<br>0.54*            | 97.9±<br>0.27# | 99.4±<br>0.4  |

[0071] \*p&lt;0.05 vs 25、30rpm,#p&lt;0.05 vs 30rpm

[0072] 试验结果表明:选定的溶出方法可区分工艺差异,蠕动泵速度设为30rpm才能达到期望15min溶出大于85%的目标。