



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109010298 B

(45) 授权公告日 2020.10.27

(21) 申请号 201811009420.0

A61P 3/10 (2006.01)

(22) 申请日 2018.08.31

审查员 杨青青

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109010298 A

(43) 申请公布日 2018.12.18

(73) 专利权人 迪沙药业集团有限公司

地址 264205 山东省威海市经济技术开发
区青岛南路1号

专利权人 迪嘉药业集团有限公司

(72) 发明人 侯铁强 金东霞 高永吉 祝少良

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种二甲双胍格列吡嗪复方组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种治疗糖尿病用药二甲双胍格列吡嗪复方片剂及其制备方法,属于医药技术领域。本发明的技术方案是:一种盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂组合物,由片芯和包覆层组成,片芯中含有盐酸二甲双胍和內加的硬脂酸镁,包覆层含有格列吡嗪。本发明既改善了药物释放的稳定性,又提高了产品的可压性,以及格列吡嗪的含量均匀度问题,为临床提供了好的药品。

1. 一种盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂组合物,其特征在于,由片芯和包覆层组成,片芯中含有盐酸二甲双胍和內加的硬脂酸镁,包覆层含有格列吡嗪,单位剂量的组合物中,片芯含有盐酸二甲双胍500mg,內加的硬脂酸镁25-40mg,微晶纤维素65-80mg,玉米淀粉53mg,交联羧甲基纤维素钠22.7mg,聚维酮12.3mg,外加的硬脂酸镁7mg;包覆层含有格列吡嗪2.5mg,型号为85F18422的薄膜包衣预混剂21mg。

2. 根据权利要求1所述盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂组合物,其特征在于,单位剂量的组合物中,由片芯和包覆层组成,单位剂量的组合物中,片芯含有盐酸二甲双胍500mg,內加的硬脂酸镁27-33mg,微晶纤维素75-78mg,玉米淀粉53mg,交联羧甲基纤维素钠22.7mg,聚维酮12.3mg,外加的硬脂酸镁7mg;包覆层含有格列吡嗪2.5mg,型号为85F18422的薄膜包衣预混剂21mg。

3. 权利要求1所述盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1:处方量的盐酸二甲双胍与內加量的硬脂酸镁置于湿法混合制粒机中混合均匀;

步骤2:将步骤1所得混合物与片芯处方量的微晶纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠置于湿法混合制粒机中混合均匀;

步骤3:处方量的聚维酮配制为7.5%水溶液,加入到步骤2所得混合物中,湿法制粒,流化床干燥至颗粒水分2.5-4.5%,快速整粒机整粒,加入外加量的硬脂酸镁混合均匀,压片;

步骤4:处方量薄膜包衣预混剂与纯化水均匀混合得,配制浓度为12%的包衣液,将处方量格列吡嗪缓慢加入其中,胶体磨搅拌分散均匀,得到含有活性成分的薄膜包衣预混剂溶液,雾化喷入的方式完成包覆外层含药包衣层。

一种二甲双胍格列吡嗪复方组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种治疗糖尿病用药二甲双胍格列吡嗪复方片剂及其制备方法,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,因胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损,或两种因素兼有所致。长期高血糖易引起机体组织,特别是肾、心脏、血管等的慢性损害,已被认为是继肿瘤、心脑血管疾病后的第三大危害人类健康的“杀手”。

[0003] 盐酸二甲双胍格列吡嗪复方制剂,是近几年上市的一种改善2型糖尿病患者血糖的药物,两种药物作用机制互补,在改善便利性的同时,大大的提高了患者用药依从性。

[0004] 盐酸二甲双胍为白色针状结晶,含有盐酸二甲双胍组分片剂多因其针状结晶而导致片剂可压性下降,易出现压片“顶裂”现象,常规解决方式有万能粉碎处理、控制颗粒水分在较高水平、提高环境湿度、降低压片车速等,但易因水分提高而造成颗粒流动性下降,提高环境湿度带来高耗能,降低压片车速而导致生产效率低下,且上述措施往往效果欠佳。同时因产品中盐酸二甲双胍组分重结晶聚合,引发硬度增加,释药速度下降,致产品质量降低,粉碎后的盐酸二甲双胍比表面积增加,重结晶聚合加剧。美国同品种参比制剂(glipizide and metformin hydrochloride tablet,TEVA PHARMACEUTICALS USA)片芯平均硬度约130牛顿,其贮存条件要求为20-25℃,我们研究发现其在加速(40℃/75%RH)条件下,亦有释药速率减慢现象,在地域辽阔的中国,因贮存或运输过程中,很难始终保持原制剂要求的储存温度范围,最终会导致制剂的释药不稳定风险发生。

[0005] 技术方案

[0006] 发明目的:克服现有工艺的不足,以参比制剂平均硬度130牛顿为最低硬度要求,在保证产品溶出度的前提下,解决目前压片过程中的顶裂问题,以及储存过程中不稳定的问题,提供一种释药性能稳定的、适合工业化生产的盐酸二甲双胍格列吡嗪复方制剂。

[0007] 技术方案:

[0008] 申请人意外的发现硬脂酸镁的非常规使用,即突破硬脂酸镁作为润滑剂的常规用量0.25-0.5%(W/W)的范围,很好的改善了盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂中药物释放的稳定性及产品可压性。原理推断为适度增加硬脂酸镁的用量,可以阻隔盐酸二甲双胍颗粒之间的团聚进而防止进一步的重结晶过程。在一定范围内超常规用量使用,并未引起可压性下降问题,反而阻断作用占优,意外改善了本品可压性。同时处方中格列吡嗪成分采用与薄膜包衣预混剂匀浆后喷雾加入,保证了格列吡嗪的含量均匀性,最终得到释放稳定、可压性好、含量均匀性均佳的合格产品。

[0009] 本发明的技术方案是:一种盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂组合物,由片芯和包衣层组成,片芯中含有盐酸二甲双胍和外加的硬脂酸镁,包衣层含有格列吡嗪。

[0010] 本发明所述盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂组合物,单位剂量的组合物中,片芯含有盐酸二甲双胍 500mg,硬脂酸镁(外加) 25-40mg,微晶纤维素65-80mg,玉米淀粉53mg,

交联羧甲基纤维素钠22.7mg,聚维酮12.3mg,硬脂酸镁(外加)7mg;包覆层含有格列吡嗪2.5mg,型号为85F18422的薄膜包衣预混剂21mg。

[0011] 优选的,本发明所述盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂组合物,单位剂量的组合物中,由片芯和包覆层组成,单位剂量的组合物中,片芯含有盐酸二甲双胍500mg,硬脂酸镁(内加)27-33mg,微晶纤维素75-78mg,玉米淀粉53mg,交联羧甲基纤维素钠22.7mg,聚维酮12.3mg,硬脂酸镁(外加)7mg;包覆层含有格列吡嗪2.5mg,型号为85F18422的薄膜包衣预混剂21mg。

[0012] 本发明所述型号为85F18422的薄膜包衣预混剂,自上海卡乐康包衣技术有限公司购买。

[0013] 本发明所述盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂的制备方法,包括以下步骤:

[0014] 步骤1:处方量的盐酸二甲双胍与内加量的硬脂酸镁置于湿法混合制粒机中混合均匀;

[0015] 步骤2:将步骤1所得混合物与片芯处方量的微晶纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠置于湿法混合制粒机中混合均匀;

[0016] 步骤3:处方量的聚维酮配制为7.5%水溶液,加入到步骤2所得混合物中,湿法制粒,流化床干燥至颗粒水分2.5-4.5%,快速整粒机整粒,加入处方量硬脂酸镁(外加)混合均匀,压片,机速25万片/小时,目标硬度不低于130牛;

[0017] 步骤4:配制处方所述薄膜包衣预混剂溶液(处方量薄膜包衣预混剂与纯化水均匀混合得,浓度为12% (W/W)),将处方量格列吡嗪缓慢加入其中,胶体磨搅拌分散均匀,得到含有活性成分的薄膜包衣预混剂溶液,包覆外层含药包衣层。

[0018] 本发明所述盐酸二甲双胍格列吡嗪复方片剂的制备方法,所述包覆外层含药包衣层是以雾化喷入的方式完成。

[0019] 有益效果:

[0020] 本发明技术方案的实施,盐酸二甲双胍与硬脂酸镁混合物的制备,既改善了药物释放的稳定性,又提高了产品的可压性,为临床提供了好的药品。

[0021] 因为主药格列吡嗪规格小,处方占比仅0.36%,内加不易混合均匀,本发明采用和包衣粉雾化喷入的方式加入,保证了格列吡嗪的含量均匀性。

实施例

[0022] 按表1所述处方,以及技术方案所描述的制备方法,分别制备实施例1-5及对照例1-2产品各1000片。

[0023] 表1实施例及对照例处方组成

处方组成	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对照例 1	对照例 2	对照例 3	
片芯									
盐酸二甲双胍, g	500	500	500	500	500	500	500	以 TEVA PHARMA CEUTIC ALS USA 公 司生产 的同剂 型同规 格产品 为参比 制剂作 为对照 例 3	
硬脂酸镁 (内加), g	25	28	32.5	37	40	20	45		
微晶纤维素, g	80	77	72.5	68	65	85	58		
玉米淀粉, g	53	53	53	53	53	53	53		
交联羧甲基纤维素 钠, g	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7	22.7		
聚维酮, g	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3		
纯化水 ^{注1} , g	151.7	151.7	151.7	151.7	151.7	151.7	151.7		
硬脂酸镁 (外加), g	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0		
包衣层									
薄膜包衣预混剂 85F18422, g	21	21	21	21	21	21	21		
格列吡嗪, g	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5		
纯化水 ^{注2} , g	154	154	154	154	154	154	154		

[0025] 注1为粘合剂用溶剂,制粒干燥过程中除去。

[0026] 注2为包衣用溶剂,包衣过程中除去。

[0027] 对照例4、参考实施例3处方,具体如下:

[0028] 片芯:盐酸二甲双胍500g,格列吡嗪2.5g,内加硬脂酸镁32.5g,微晶纤维素72.5g,玉米淀粉53g,交联羧甲基纤维素钠22.7g,聚维酮12.3g,外加硬脂酸镁7.0g;薄膜包衣预混剂85F18422 21g,按下述方法制备1000片

[0029] 步骤1:处方量的盐酸二甲双胍与内加量的硬脂酸镁置于湿法混合制粒机中混合均匀;

[0030] 步骤2:将步骤1所得混合物与片芯处方量的格列吡嗪、微晶纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠置于湿法混合制粒机中混合均匀;

[0031] 步骤3:处方量的聚维酮配制为7.5%水溶液,加入到步骤2所得混合物中,湿法制粒,流化床干燥至颗粒水分2.5-4.5%,快速整粒机整粒,加入处方量硬脂酸镁(外加)混合均匀,压片,机速25万片/小时,目标硬度不低于130牛;

[0032] 步骤4:配制处方所述薄膜包衣预混剂溶液(处方量薄膜包衣预混剂与纯化水均匀混合得,浓度为12% (W/W)),胶体磨搅拌分散均匀,得到含有活性成分的薄膜包衣预混剂溶液,雾化喷入包衣。

[0033] 试验例1.实施例1-5及对照例1-3所制备片剂的溶出试验:

[0034] 溶出条件:PH6.8介质,桨法50转(中国药典2015年版通则0931第二法),分别测试0天及加速试验(40℃±2℃/RH75±5%)第3月末、6月末样品的溶出度,参照美国药典USP40-NF35标准,统计30min时盐酸二甲双胍及45min格列吡嗪累积溶出量,数据见表2。

[0035] 表2实施例及对照例加速试验条件下溶出情况

		溶出情况 (n=12)								
		时间/月	30min 溶出 度, %	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对照例 1	对照例 2
[0036]	盐酸二甲双胍	0		99.87	99.96	100.11	100.88	100.13	100.05	100.10
		3月末	94.26	98.14	99.93	97.02	94.58	85.21	83.47	88.84
		6月末	93.95	97.57	98.99	96.44	92.22	78.11	76.53	81.05
		累计变化率, %	5.92	2.39	1.12	4.44	7.91	21.94	23.57	18.96
		溶出情况 (n=12)								
		时间/月	45min 溶出 度, %	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对照例 1	对照例 2
[0037]	格列吡嗪	0		92.54	94.97	92.67	93.29	93.44	93.48	91.52
		3月末	90.45	93.88	91.97	92.65	91.22	89.21	89.95	84.33
		6月末	89.74	92.16	92.03	91.32	88.73	80.53	81.05	82.22
		累计变化率, %	2.8	2.81	0.64	1.97	4.71	12.95	10.47	8.9

[0037] 试验例2

[0038] 实施例1-5及对照例1-4含量、含量均匀度及素片硬度评价

[0039] 测定方法:参照美国药典USP40-NF35标准,对格列吡嗪含量及含量均匀度、盐酸二甲双胍含量进行测定评价,同时对素片硬度进行监测评价。

[0040] 表3含量、含量均匀度及压片硬度评价

		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对照例 1	对照例 2	对照例 3	对照例 4
[0041]	格列吡嗪	99.82	100.02	99.87	99.55	99.79	98.19	99.03	99.67	99.78
	含量 90-110, %	2.0	2.2	2.3	1.9	1.5	2.2	2.7	3.4	17.28
	含量均匀度 A+2.2S≤15									
	盐酸二甲双胍	99.92	100.01	100.72	100.14	100.02	99.58	99.89	100.01	99.99
	含量 90-110.0, %									
	素片平均硬度, 牛顿	157	155	158	153	155	119	127	133	135
	是否“顶裂”	否	否	否	否	否	继续增加硬度后顶裂	继续增加硬度后顶裂	否	28%的片子顶裂
	脆碎度, %	0.23	0.16	0.19	0.20	0.22	0.88	0.74	/	0.64

[0042] 表2、3数据表明,实施例1-5相比于对照例1-4,盐酸二甲双胍与硬脂酸镁重量比为100:5.0—100:8.0时,盐酸二甲双胍及格列吡嗪释放稳定性均优于对照例1-2及参比制剂,重量比为100:5.6—100:7.4时,盐酸二甲双胍及格列吡嗪释放稳定性最优。

[0043] 对比可压性,盐酸二甲双胍与硬脂酸镁重量比为100:5.0—100:8.0时,可解决产品可压性问题,达到硬度与参比制剂一致或更优,硬脂酸镁用量继续增加,可压性则呈现下降趋势。

[0044] 表3数据说明,本发明所述制备方法,将格列吡嗪随包衣的方式加入,解决了其含量均匀度超标的问题。

[0045] 综上,盐酸二甲双胍与硬脂酸镁重量比为100:5.0—100:8.0,对比实施例及对照例,得到了释放稳定、可压性好的优质产品,达到了发明目的。

[0046] 片剂脆碎度是反映片剂抗震耐磨能力的指标,脆碎度数值越小,表明片剂的耐磨性能越好。表3数据说明,本发明实施例1-5所制备片剂的脆碎度明显好于对照例1、2、4的数值。即在保证溶出度的情况下,本发明实施例产品的耐磨性好于对照例,有利于保持产品在搬运过程中仍然坚固。