



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109528706 A

(43)申请公布日 2019.03.29

(21)申请号 201710856818.7

(22)申请日 2017.09.21

(71)申请人 天津药物研究院有限公司

地址 300193 天津市南开区鞍山西道308号

(72)发明人 任晓文 徐为人 赵桂龙 王玉丽

曹光 汤立达 邹美香 孟策

(74)专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 郭广迅

(51)Int.Cl.

A61K 31/351(2006.01)

A61K 31/155(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

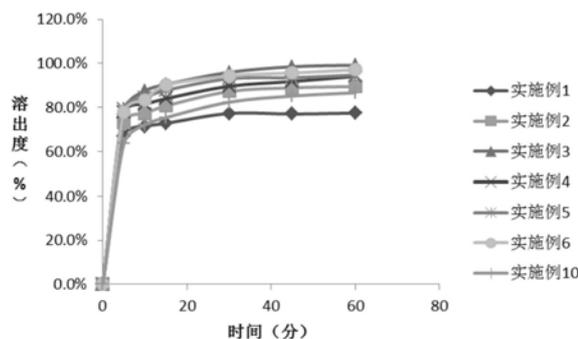
权利要求书1页 说明书20页 附图15页

(54)发明名称

一种用于治疗糖尿病的药物组合物及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及一种用于治疗糖尿病的药物组合物,其包含泰格列净和盐酸二甲双胍,其中所述泰格列净与盐酸二甲双胍的质量比为1:50~1:200。本发明还提供了泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物的制备方法和用途。本发明的药物组合物是以特定比例的SGLT2抑制剂泰格列净与盐酸二甲双胍组合而成,可更有效地控制血糖的生率等达到协同治疗糖尿病的作用,还可使患者服药方便,增加依从性。本发明的制备所述药物组合物的方法通过控制盐酸二甲双胍颗粒和泰格列净的粒径,从而保证两种活性成分的混合均匀性,以及颗粒的流动性和可压性,并且适合工业化大生产。本发明的药物组合物可用于治疗II型糖尿病。



1. 一种用于治疗糖尿病的药物组合物,其包含泰格列净和盐酸二甲双胍,其中所述泰格列净与盐酸二甲双胍的质量比为1:50~200。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述泰格列净与盐酸二甲双胍的质量比为1:50~170。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于,每单位制剂中,所述泰格列净的含量为2.5mg~20mg,优选为2.5mg~10mg,最优选为5mg~10mg;所述盐酸二甲双胍含量为250mg~1000mg,优选为500mg~1000mg,最优选为500mg~850mg。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为口服制剂,如片剂、胶囊剂等;优选地,所述口服制剂是通过包括先将盐酸二甲双胍与药学上可接受的辅料一起制粒后得到盐酸二甲双胍颗粒,再将所述盐酸二甲双胍颗粒与泰格列净和另外的药学上可接受的辅料混合的步骤的方法制成。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,所述药学上可接受的辅料选自填充剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂中的一种或多种。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其特征在于,所述填充剂选自微晶纤维素、优化微晶纤维素和磷酸氢钙中的一种或多种;所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和低取代羟丙基纤维素中的一种或多种;所述粘合剂选自羟丙纤维素、聚维酮和羟丙甲纤维素中的一种或多种;和/或所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯、硬脂富马酸钠、二氧化硅、微粉硅胶和滑石粉中的一种或多种。

7. 一种用于制备根据权利要求1至6中任一项所述的药物组合物的方法,包括以下步骤:

(1) 将盐酸二甲双胍与药学上可接受的辅料混合,并通过湿法制粒工艺制备成颗粒,即得到盐酸二甲双胍颗粒;

(2) 将步骤(1)中得到的盐酸二甲双胍颗粒与泰格列净和另外的药学上可接受的辅料混合均匀,制得所述药物组合物。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述湿法制粒工艺为高剪切湿法制粒工艺和/或流化床工艺。

9. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述盐酸二甲双胍颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 180 \mu\text{m}$;和/或在混合前所述泰格列净的粒径为 $D_{10} \leq 5 \mu\text{m}$, $D_{50} \leq 25 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 70 \mu\text{m}$,优选 $D_{10} \leq 3 \mu\text{m}$, $D_{50} \leq 20 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 55 \mu\text{m}$ 。

10. 权利要求1~6中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途。

一种用于治疗糖尿病的药物组合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及降糖制剂相关的药物领域,具体而言,涉及一种用于治疗糖尿病的药物组合物及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 糖尿病的发病率持续上升,已成为全世界发病率和死亡率最高的5种疾病之一,尤以中国、印支次大陆及非洲等发展中国家增加更为显著。糖尿病可分为I型,即胰岛素依赖性糖尿病(IDDM),以及II型,即非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)两型。糖尿病随病程进展常发生血管并发症,包括大血管病变和微血管病变,导致心、脑、肾、眼等器官的慢性进行性损害。糖尿病的危害主要来自这些并发症。据中华医学会糖尿病分会的报道,我国糖尿病血管并发症的患病率为:高血压31.9%、脑血管病12.2%、心血管病15.9%、下肢血管病5.0%、肾脏病(肾微血管病变)33.6%、视网膜病变24.3%,总患病率73.2%。在数量上急剧增加的糖尿病患者中,NIDDM至少占患者总数的90%以上。NIDDM治疗药物包括磺酰脲类、双胍类、 α -葡萄糖苷酶抑制药、胰岛素增敏药和餐时血糖调节药等。

[0003] 我国最新指南推荐的II型糖尿病药物治疗的首选药物是二甲双胍。如果没有禁忌症,二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。不适合二甲双胍治疗者可选择 α -葡萄糖苷酶抑制剂或胰岛素促分泌剂。如单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标,则可加用 α -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素促分泌剂、DPP-4抑制剂或噻唑烷二酮(二线治疗)。不适合二甲双胍者可采用其它口服药间的联合治疗。两种口服药联合治疗而血糖仍不达标者,可加用胰岛素治疗(每日1次基础胰岛素或每日1~2次预混胰岛素)或采用3种口服药间的联合治疗。GLP-1受体激动剂可用于三线治疗。如基础胰岛素或预混胰岛素与口服药联合治疗控制血糖仍不达标,则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗(基础胰岛素加餐时胰岛素或每日3次预混胰岛素类似物)。采用预混胰岛素治疗和多次胰岛素治疗时应停用胰岛素促分泌剂。

[0004] 上述用药方案是根据药物卫生经济学、疗效和安全性等方面的临床证据以及我国国情等因素权衡考虑后指南推荐的II型糖尿病高血糖治疗路径。

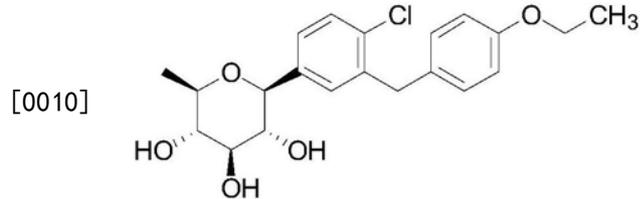
[0005] 钠葡萄糖共同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂包括达格列净(dapagliflozin)、瑞格列净(remogliflozin)、舍格列净(sergliflozin)、坎格列净(canagliflozin)、阿格列净(atigliflozin)等,其中达格列净是第1个获批准并已在欧洲上市的SGLT2抑制剂,其糖尿病治疗效果已得到临床研究的初步证实。

[0006] 据报道,SGLT2抑制剂具有降低体重、很少引起低血糖、治疗作用不依赖胰岛素的存在等优点。但是,SGLT2抑制剂也存在一些“先天”的不足:与传统降糖药物相比,SGLT2抑制剂在预防或延缓糖尿病并发症方面没有循证医学的证据,它导致长期糖尿状态是否对肾脏产生不利影响(如泌尿系统感染、肾功能损害或肾病加重),仍有待考察。

[0007] SGLT2抑制剂作为一个非胰岛素依赖型药物,可以从血糖、体重、血压等多方面来控制II型糖尿病的进展,用于患者现有单药治疗的附加药物,为临床治疗提供另外一种选择。

[0008] 2012年至今,共有6个SGLT2抑制剂先后在欧盟、美国和日本上市,这些药物目前在国内外尚处于审批阶段。

[0009] 泰格列净(Tianagliflozin)为新的SGLT2抑制剂,具有5个手性中心立体结构。化学名:(1S)-1,5-脱水-6-脱氧-1-C-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-D-葡萄糖醇,分子式: $C_{21}H_{25}ClO_5$,分子量:392.87,结构式:



[0011] 目前已上市产品有盐酸吡格列酮与盐酸二甲双胍的联合应用,该复方制剂已由日本武田制药开发上市,规格有15/500mg和15/850mg,商品名为ACTOPLUS MET。格列美脲和盐酸二甲双胍的复方制剂原研由美国施贵宝制药开发的,规格为2.5/500mg和5/500mg。

[0012] 美国食品与药物管理局(FDA)批准了SGLT2抑制剂坎格列净(canagliflozin)与二甲双胍的固定复方制剂用于治疗成人II型糖尿病。该药名为Invokamet,包括50或150mg坎格列净或500或1000mg二甲双胍的片剂,推荐剂量为每日两次,是美国市场上的首个坎格列净与二甲双胍的固定复方制剂。

[0013] FDA近日批准阿斯利康(AstraZeneca)旗下糖尿病复方新药Xigduo XR(达格列净/缓释型盐酸二甲双胍)在美国上市,用于治疗II型糖尿病。

[0014] Xigduo XR首次将SGLT2抑制剂达格列净(dapagliflozin,商品名Forxiga)和缓释型盐酸二甲双胍相结合;对于需要达格列净联合二甲双胍治疗的II型糖尿病成人患者,该药可作为辅助药物,配合饮食和运动来控制血糖。此前,Xigduo(达格列净/速释盐酸二甲双胍)已于2014年1月获欧盟批准,是欧盟上市的首个SGLT2抑制剂和二甲双胍复方产品。Xigduo XR的用法是,每日1次,在清晨进餐时服用。缓释型制剂逐量释放药物成分可减少二甲双胍带来的胃肠道不良反应。每日最大推荐剂量为达格列净10mg/缓释型盐酸二甲双胍2000mg。

[0015] EMEA于2007年11月14日批准诺华(Novartis)的维格列汀/盐酸二甲双胍复方片上市,治疗II型糖尿病,用于治疗使用二甲双胍最大耐受剂量仍不能有效控制血糖的患者或目前已联合使用维格列汀(Galvus)与二甲双胍的患者。该复方片剂的剂量规格为维格列汀/盐酸二甲双胍50mg/850mg或50mg/1000mg。上市产品与盐酸二甲双胍的复方制剂产品表明疗效均优于单方制剂。

[0016] 现有技术中仍然需要一种稳定的、能有效控制血糖并具有协同作用的治疗糖尿病的药物组合物。

发明内容

[0017] 因此,本发明的一个目的是提供一种稳定的、能有效控制血糖并具有较好协同作用的治疗糖尿病的药物组合物。

[0018] 本发明的另一个目的是提供一种制备本发明的药物组合物的方法。

[0019] 本发明的又一个目的是提供一种本发明的药物组合物的用途。

[0020] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的。

[0021] 一方面,本发明提供一种用于治疗糖尿病的药物组合物,其包含泰格列净和盐酸二甲双胍,其中所述泰格列净与盐酸二甲双胍的质量比为1:50~200,优选1:50~170。

[0022] 优选地,每单位制剂中,所述泰格列净的含量为2.5mg~20mg,优选为2.5mg~10mg,最优选为5mg~10mg;所述盐酸二甲双胍含量为250mg~1000mg,优选为500mg~1000mg,最优选为500mg~850mg。

[0023] 优选地,所述药物组合物为口服制剂,如片剂、胶囊剂等,优选为片剂;优选地,所述口服制剂是通过包括先将盐酸二甲双胍单独与药学上可接受的辅料一起制粒后得到盐酸二甲双胍颗粒,再将所述盐酸二甲双胍颗粒与泰格列净和另外的药学上可接受的辅料混合的步骤的方法制成。

[0024] 优选地,所述药学上可接受的辅料选自填充剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂中的一种或多种。

[0025] 更优选地,所述填充剂选自微晶纤维素、优化微晶纤维素和磷酸氢钙中的一种或多种;所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和低取代羟丙基纤维素中的一种或多种;所述粘合剂选自羟丙纤维素、聚维酮和羟丙甲纤维素中的一种或多种;和/或所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯、硬脂富马酸钠、二氧化硅、微粉硅胶和滑石粉中的一种或多种。

[0026] 另一方面,本发明提供一种用于制备本发明所述的药物组合物的方法,包括以下步骤:

[0027] (1) 将盐酸二甲双胍与药学上可接受的辅料混合,并通过湿法制粒工艺制备成颗粒,即得到盐酸二甲双胍颗粒;

[0028] (2) 将步骤(1)中得到的盐酸二甲双胍颗粒与泰格列净和另外的药学上可接受的辅料混合均匀,制得所述药物组合物。

[0029] 优选地,所述湿法制粒工艺为高剪切湿法制粒工艺和/或流化床工艺,优选高剪切湿法制粒工艺。

[0030] 优选地,所述盐酸二甲双胍颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 180 \mu\text{m}$ 和/或在混合前所述泰格列净的粒径为 $D_{10} \leq 5 \mu\text{m}$, $D_{50} \leq 25 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 70 \mu\text{m}$, 优选 $D_{10} \leq 3 \mu\text{m}$, $D_{50} \leq 20 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 55 \mu\text{m}$,从而能够保证两种活性成分的混合均一性,以及颗粒的流动性和可压性。

[0031] 又一方面,本发明提供本发明的药物组合物在制备用于治疗II型糖尿病的药物中的用途。

[0032] 本发明具有以下有益效果:

[0033] 本发明的药物组合物是以特定比例的SGLT2抑制剂泰格列净与盐酸二甲双胍组合而成,可更有效的控制血糖的生率等达到协同治疗糖尿病的作用。本发明的药物组合物可使患者服药方便,增加依从性,具有较好协同作用。

[0034] 本发明的制备所述药物组合物的方法通过控制盐酸二甲双胍颗粒和泰格列净的粒径,从而保证两种活性成分的混合均一性,以及颗粒的流动性和可压性,泰格列净的粒径如 $D_{90} > 70 \mu\text{m}$,后期溶出度较慢,在60分钟不能溶出完全,影响体内的吸收。本发明的制备方法适合工业化大生产。

附图说明

[0035] 以下,结合附图来详细说明本发明的实施方案,其中:

[0036] 图1示出了泰格列净在0.1mol/L盐酸溶液中的紫外吸收光谱图;

[0037] 图2示出了盐酸二甲双胍在0.1mol/L盐酸溶液中的紫外吸收光谱图;

[0038] 图3示出了泰格列净与盐酸二甲双胍(1:1)的混合物在0.1mol/L盐酸溶液中的紫外吸收光谱图;

[0039] 图4示出了本发明实施例1、2、3、4、5、6、10中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净溶出度测定曲线;

[0040] 图5示出了本发明实施例1、2、3、4、5、6、10中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍溶出度测定曲线;

[0041] 图6示出了本发明实施例7、8、9不同粒径的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净溶出度测定曲线比较;

[0042] 图7示出了本发明实施例7、8、9不同粒径的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍溶出度测定曲线比较;

[0043] 图8示出了本发明实施例1中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱;

[0044] 图9示出了本发明实施例1中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱;

[0045] 图10示出了本发明实施例2中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱;

[0046] 图11示出了本发明实施例2中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱;

[0047] 图12示出了本发明实施例3中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱;

[0048] 图13示出了本发明实施例3中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱;

[0049] 图14示出了本发明实施例4中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱;

[0050] 图15示出了本发明实施例4中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱;

[0051] 图16示出了本发明实施例5中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱;

[0052] 图17示出了本发明实施例5中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱;

[0053] 图18示出了本发明实施例6中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱;

[0054] 图19示出了本发明实施例6中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱;

[0055] 图20示出了本发明实施例7中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱；

[0056] 图21示出了本发明实施例7中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱；

[0057] 图22示出了本发明实施例8中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱；

[0058] 图23示出了本发明实施例8中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱；

[0059] 图24示出了本发明实施例9中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱；

[0060] 图25示出了本发明实施例9中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱；

[0061] 图26示出了本发明实施例10中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净有关物质测定图谱；

[0062] 图27示出了本发明实施例10中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍有关物质测定图谱；

[0063] 图28示出了泰格列净有关物质测定图谱；

[0064] 图29示出了盐酸二甲双胍有关物质测定图谱；

[0065] 图30示出了双氰胺对照品测定HPLC图谱。

具体实施方式

[0066] 下面通过具体的实施例进一步说明本发明,但是,应当理解为,这些实施例仅仅是用于更详细具体地说明之用,而不应理解为用于以任何形式限制本发明。

[0067] 本部分对本发明试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。本领域技术人员清楚,在上下文中,如果未特别说明,本发明所用材料和操作方法是本领域公知的。

[0068] 除非特别指明,以下实施例中所用的试剂和原料均可商购获得。

[0069] 试验仪器和设备:

[0070]

序号	设备名称	型号	生产厂家
1	高速万能粉碎机	FW-100	北京市永光明医疗仪器厂
2	标准筛	20、80目	浙江上虞市五星冲压筛具厂
3	快速湿法制粒机	SHK-G	西安润天制药机械有限公司
4	摇摆制粒机	YK-90II	广西柳州市医疗器械三厂
5	流化床造粒机	Glatt	德国 GLLat 公司
6	多向运动混合机	HD-5	温州制药设备厂 (浙江小伦制药机械有限公司)
7	单冲压片机	DP30A	国药龙立机械有限公司
8	铝塑泡罩包装机	DPP-80	杭州润升机械有限公司

[0071] 以下实施例中,如无特别说明,所述盐酸二甲双胍颗粒是通过以下步骤制备的:将处方量的盐酸二甲双胍与粘合剂混合,加入适量的乙醇水,以速度(搅拌450rpm、剪切470rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机,于进风温度50~60℃,物料温度50℃左右,干燥时间约8~14分钟。控制水分≤3.5%即为干燥终点。物料以20目筛网整粒,制得盐酸二甲双胍颗粒。

[0072] 所述的泰格列净二甲双胍组合物是通过以下步骤制备的:将控制一定粒径的泰格列净与盐酸二甲双胍颗粒以及适量的填充剂、崩解剂、润滑剂加入混合机中,盖好并锁紧盖,开启多向运动混合机,混合时间为3~5分钟,混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分(≤3.5%)。

[0073] 按100%折合压片片重范围,使用单冲压片机压片,异型冲模压片。测定质量,或使用胃溶型1号或0号胶囊填充。

[0074] 以下实施例中,如无特别说明,所述比例、份数均为重量比、重量份数。为了描述方便,原料采用克数,也可以采用重量份替换。

[0075] 图1~图3分别示出了泰格列净、盐酸二甲双胍、泰格列净与盐酸二甲双胍(1:1)的混合物在0.1mol/L盐酸溶液中的紫外吸收光谱图。

[0076] 实施例1

[0077] 本实施例用于说明本发明的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物及其制备方法,具体详述如下:规格2.5mg/250mg

盐酸二甲双胍颗粒的处方: 2000片量

盐酸二甲双胍 500g

[0078] 聚乙烯吡咯烷酮 K30 10g

50%乙醇水 适量

[0079] 制备工艺:

[0080] 将处方量的盐酸二甲双胍与聚乙烯吡咯烷酮分别过80目筛,再投入湿法制粒机料

仓中,以速度(搅拌450rpm、剪切470rpm)干混5~10分钟。加入适量的50%乙醇水,以速度(搅拌450rpm、剪切470rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机,于进风温度50~60℃,物料温度50℃左右,干燥时间约8~14分钟。控制水分 $\leq 3.5\%$ 即为干燥终点。物料以20目筛网整粒,制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方: 2000 片量

	盐酸二甲双胍颗粒	490 g
	泰格列净	5g
[0081]	微晶纤维素 102	60g
	交联聚维酮	10 g
	滑石粉	适量
	硬脂酸镁	适量

[0082] 制备工艺:

[0083] 将粒径为(D₁₀3.076, D₅₀20.35, D₉₀65.13)的泰格列净、微晶纤维素102、交联聚维酮、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、硬脂酸镁加入混合机中,盖好并锁紧盖,开启多向运动混合机,混合时间为3~5分钟,混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分($\leq 3.5\%$)。

[0084] 按100%折合压片片重范围,使用单冲压片机压片,异型冲模压片。测定质量,包装即得。

[0085] 实施例2

[0086] 本实施例用于说明本发明的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物及其制备方法,具体详述如下:规格5mg/250mg

盐酸二甲双胍颗粒的处方: 2000 片量

[0087]	盐酸二甲双胍	500 g
	羟丙甲纤维素	10 g
	30%乙醇水	适量

[0088] 制备工艺:

[0089] 将处方量的盐酸二甲双胍与羟丙甲纤维素分别过80目筛,再投入湿法制粒机料仓中,以速度(搅拌450rpm、剪切470rpm)干混5~10分钟。加入适量的30%乙醇水,以速度(搅拌450rpm、剪切470rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机,于进风温度50~60℃,物料温度50℃左右,干燥时间约8~14分钟。控制水分 $\leq 3.5\%$ 即为干燥终点。物料以20目筛网整粒,制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方：2000 片量

	盐酸二甲双胍颗粒	485g
	泰格列净	10g
[0090]	微晶纤维素 101	50g
	交联羧甲纤维素钠	10 g
	滑石粉	适量
	微粉硅胶	适量

[0091] 制备工艺：

[0092] 将粒径为(D₁₀3.637, D₅₀21.24, D₉₀60.83)的泰格列净、微晶纤维素101、交联羧甲纤维素钠、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、微粉硅胶加入混合机中,盖好并锁紧盖,开启多向运动混合机,混合时间为3~5分钟,混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分(≤3.5%)。

[0093] 按100%折合压片片重范围,使用单冲压片机压片,异型冲模压片。测定质量,包装即得。

[0094] 实施例3

[0095] 本实施例用于说明本发明的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物及其制备方法,具体详述如下:规格5mg/500mg

盐酸二甲双胍颗粒的处方：2000 片量

	盐酸二甲双胍	1000 g
[0096]	聚乙烯吡咯烷酮 K30	18 g
	50%乙醇水	适量

[0097] 制备工艺：

[0098] 将处方量的盐酸二甲双胍与聚乙烯吡咯烷酮分别过80目筛,再投入湿法制粒机料仓中,以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)干混5~10分钟。加入适量的50%乙醇水,以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机,于进风温度50~60℃,物料温度50℃左右,干燥时间约8~14分钟。控制水分≤3.5%即为干燥终点。物料以20目筛网整粒,制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方: 2000 片量

	盐酸二甲双胍颗粒	990 g
	泰格列净	10g
[0099]	磷酸氢钙	60g
	微晶纤维素 102	50g
	交联聚维酮	20 g
	滑石粉	适量
	硬脂酸镁	适量

[0100] 制备工艺:

[0101] 将粒径为 ($D_{10}2.405, D_{50}16.38, D_{90}55.96$) 的泰格列净、磷酸氢钙、微晶纤维素102、交联聚维酮、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、硬脂酸镁加入混合机中, 盖好并锁紧盖, 开启多向运动混合机, 混合时间为3~5分钟, 混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分 ($\leq 3.5\%$)。

[0102] 按100%折合压片片重范围, 使用单冲压片机压片, 异型冲模压片。测定质量, 包装即得。

[0103] 实施例4

[0104] 本实施例用于说明本发明的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物及其制备方法, 具体详述如下: 规格10mg/500mg

盐酸二甲双胍颗粒的处方: 2000 片量

	盐酸二甲双胍	1000 g
[0105]	羟丙甲纤维素	20 g
	50%乙醇水	适量

[0106] 制备工艺:

[0107] 将处方量的盐酸二甲双胍与羟丙纤维素分别过80目筛, 再投入湿法制粒机料仓中, 以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)干混5~10分钟。加入适量的50%乙醇水, 以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机, 于进风温度50~60℃, 物料温度50℃左右, 干燥时间约8~14分钟。控制水分 $\leq 3.5\%$ 即为干燥终点。物料以20目筛网整粒, 制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方: 2000 片量

	盐酸二甲双胍颗粒	985 g
	泰格列净	20g
[0108]	优化微晶纤维素	120g
	交联羧甲纤维素钠	20 g
	滑石粉	适量
	硬脂酸钙	适量

[0109] 制备工艺:

[0110] 将粒径为(D₁₀2.468, D₅₀21.51, D₉₀57.23)的泰格列净、优化微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、硬脂酸钙加入混合机中,盖好并锁紧盖,开启多向运动混合机,混合时间为3~5分钟,混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分(≤3.5%)。

[0111] 按100%折合压片片重范围,使用单冲压片机压片,异型冲模压片。测定质量,包装即得。

[0112] 实施例5

[0113] 本实施例用于说明本发明的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物及其制备方法,具体详述如下:规格5mg/850mg

盐酸二甲双胍颗粒的处方: 2000 片量

盐酸二甲双胍 1700 g

[0114] 聚乙烯吡咯烷酮 K30 20g

羟丙甲纤维素 5 g

50%乙醇水 适量

[0115] 制备工艺:

[0116] 将处方量的盐酸二甲双胍与聚乙烯吡咯烷酮、羟丙纤维素分别过80目筛,再投入湿法制粒机料仓中,以速度(搅拌550rpm、剪切600rpm)干混5~10分钟。加入适量的50%乙醇水,以速度(搅拌550rpm、剪切600rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机,于进风温度50~60℃,物料温度50℃左右,干燥时间约8~14分钟。控制水分≤3.5%即为干燥终点。物料以20目筛网整粒,制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方: 2000 片量

盐酸二甲双胍颗粒 1680 g

泰格列净 10g

[0117] 微晶纤维素 102 160g

交联聚维酮 20 g

滑石粉 适量

二氧化硅 适量

硬脂酸镁 适量

[0118] 制备工艺:

[0119] 将粒径为(D₁₀2.876, D₅₀16.67, D₉₀53.75)的泰格列净、微晶纤维素102、交联聚维酮、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁加入混合机中,盖好并锁紧盖,开启多向运动混合机,混合时间为3~5分钟,混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分(≤3.5%)。

[0120] 按100%折合压片片重范围,使用单冲压片机压片,异型冲模压片。测定质量,包装

即得。

[0121] 实施例6

[0122] 本实施例用于说明本发明的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物及其制备方法，具体详述如下：规格5mg/1000mg

盐酸二甲双胍颗粒的处方： 2000 片量

	盐酸二甲双胍	2000 g
[0123]	聚乙烯吡咯烷酮 K30	20 g
	羟丙甲纤维素	10g
	50%乙醇水	适量

[0124] 制备工艺：

[0125] 将处方量的盐酸二甲双胍与聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素分别过80目筛，再投入湿法制粒机料仓中，以速度（搅拌550rpm、剪切600rpm）干混5~10分钟。加入适量的50%乙醇水，以速度（搅拌550rpm、剪切600rpm）制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机，于进风温度50~60℃，物料温度50℃左右，干燥时间约8~14分钟。控制水分≤3.5%即为干燥终点。物料以20目筛网整粒，制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方： 2000 片量

	盐酸二甲双胍颗粒	1985 g
	泰格列净	10g
[0126]	微晶纤维素 101	120g
	交联聚维酮	20g
	滑石粉	适量
	硬脂酸镁	适量
	微粉硅胶	适量

[0127] 制备工艺：

[0128] 将粒径为(D₁₀2.468, D₅₀21.51, D₉₀57.23)的泰格列净、微晶纤维素101、交联聚维酮、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、微粉硅胶、硬脂酸镁加入混合机中，盖好并锁紧盖，开启多向运动混合机，混合时间为3~5分钟，混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分(≤3.5%)。

[0129] 按100%折合压片片重范围，使用单冲压片机压片，异型冲模压片。测定质量，包装即得。

[0130] 实施例7

[0131] 本实施例用于说明本发明的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物及其制备方法，具体详述如下：规格5mg/250mg

盐酸二甲双胍颗粒的处方: 2000 粒量

[0132]	盐酸二甲双胍	500 g
	羟丙基纤维素	10 g
	30%乙醇水	适量

[0133] 制备工艺:

[0134] 将处方量的盐酸二甲双胍与羟丙基纤维素分别过80目筛,再投入湿法制粒机料仓中,以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)干混5~10分钟。加入适量的30%乙醇水,以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机,于进风温度50~60℃,物料温度50℃左右,干燥时间约8~14分钟。控制水分≤3.5%即为干燥终点。物料以20目筛网整粒,制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方: 2000 粒量

	盐酸二甲双胍颗粒	485g
	泰格列净	10g
[0135]	乳糖	50g
	交联羧甲纤维素钠	10g
	滑石粉	适量
	硬脂酸镁	适量

[0136] 制备工艺:

[0137] 将粒径为(D₁₀2.876, D₅₀16.67, D₉₀53.75)泰格列净、乳糖、交联羧甲纤维素钠、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、硬脂酸镁加入混合机中,盖好并锁紧盖,开启多向运动混合机,混合时间为3~5分钟,混合结束后倒出料并称量测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分(≤3.5%)。

[0138] 按100%折合胶囊质量,使用1号胃溶型胶囊填充,包装即得。

[0139] 实施例8

[0140] 将实施例7处方中泰格列净粒径选用D₉₀>70μm的原料,即D₁₀6.076, D₅₀26.45, D₉₀85.23,其余处方工艺同实施例7。

[0141] 实施例9

[0142] 本实施例采用本发明的制备方法制备规格为10mg/250mg的泰格列净与盐酸二甲双胍药物组合物,具体详述如下:

盐酸二甲双胍颗粒的处方: 2000 粒量

[0143]	盐酸二甲双胍	500 g
	羟丙基纤维素	10 g
	30%乙醇水	适量

[0144] 制备工艺:

[0145] 将处方量的盐酸二甲双胍与羟丙基纤维素分别过80目筛,再投入湿法制粒机料仓

中,以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)干混5~10分钟。加入适量的30%乙醇水,以速度(搅拌480rpm、剪切500rpm)制湿颗粒3~5分钟。湿颗粒用摇摆式制粒机经20目筛网制粒。整粒后湿颗粒倒入Glatt沸腾流化床机,于进风温度50~60℃,物料温度50℃左右,干燥时间约8~14分钟。控制水分 $\leq 3.5\%$ 即为干燥终点。物料以20目筛网整粒,制得盐酸二甲双胍颗粒。

泰格列净盐酸二甲双胍的处方: 2000 粒量

	盐酸二甲双胍颗粒	482g
	泰格列净	20g
[0146]	乳糖	50g
	交联羧甲纤维素钠	10g
	滑石粉	适量
	硬脂酸镁	适量

[0147] 制备工艺:

[0148] 将粒径为(D₁₀3.637, D₅₀21.24, D₉₀60.83)的泰格列净、乳糖、交联羧甲纤维素钠、盐酸二甲双胍颗粒、滑石粉、硬脂酸镁加入混合机中,盖好并锁紧盖,开启多向运动混合机,混合时间为3~5分钟,混合结束后倒出料并称重测定中间体颗粒含量。测总混物料的水分($\leq 3.5\%$)。

[0149] 按100%折合胶囊质量,使用1号胃溶型胶囊填充,包装即得。

[0150] 实施例10

[0151] 将实施例3中的泰格列净原料粒径改为较大D₁₀6.076, D₅₀26.45, D₉₀85.23,其它处方及工艺同实施例3。

[0152] 实施例11

[0153] 泰格列净在不同溶液以及不同pH值缓冲液中的溶解性测定结果表明:本品在甲醇、乙腈、乙醇或乙酸乙酯中溶解,在水或0.1mol/L氢氧化钠溶液中几乎不溶,且本品溶解性不存在pH依赖。具体如下:

[0154] 表1泰格列净在不同溶液中的溶解性(25℃)

[0155]

溶媒	溶解度(mg/ml)	溶解性
甲醇	83.17	溶解
乙醇	83.50	溶解
乙腈	100.2	溶解
乙酸乙酯	99.90	溶解
水	0.06	几乎不溶
0.1mol/L氢氧化钠	0.05	几乎不溶

[0156] 表2泰格列净在不同pH值缓冲液中的溶解性(25℃)

[0157]

溶媒	溶解度 (mg/ml)	S (g/100ml)	溶解性
pH1.0	0.195	0.0195	极微溶解
pH4.5	0.208	0.0208	极微溶解
pH5.8	0.194	0.0194	极微溶解
pH6.8	0.182	0.0182	极微溶解
pH7.0	0.192	0.0192	极微溶解
pH8.0	0.194	0.0194	极微溶解

[0158]

pH9.0	0.163	0.0163	极微溶解
pH10.0	0.414	0.0414	极微溶解

[0159] 实施例12

[0160] 本发明颗粒及片剂的物理性质测定

[0161] 取上述实施例1-10的颗粒及片剂,进行颗粒流动性、片剂硬度、脆碎度测试

[0162] 颗粒流动性水分、(休止角)、堆密度、振实密度,片剂硬度,脆碎度的测定结果见下表:

[0163]

实施例	水分 (%)	休止角 (°)	堆密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)	硬度 (kg)	脆碎度 (%)
实施例 1	1.16	38	0.417	0.556	5.59	0.31
实施例 2	1.32	39	0.381	0.446	5.01	0.59
实施例 3	1.10	38	0.407	0.526	5.68	0.40
实施例 4	1.36	40	0.335	0.458	5.02	0.32
实施例 5	1.28	42	0.365	0.475	5.01	0.42
实施例 6	1.25	38	0.344	0.526	4.89	0.43
实施例 7	1.44	37	0.385	0.515	-----	-----
实施例 8	1.39	36	0.386	0.518	-----	-----
实施例 9	1.41	36	0.383	0.514	-----	-----
实施例 10	1.07	37	0.413	0.525	6.16	0.33

[0164] 实施例1-10颗粒粉体学基本一致,根据卡尔氏定律适合进行压片装胶囊。

[0165] 实施例13

[0166] 对实施例1-10制备的泰格列净二甲双胍组合物,进行了有关物质测定,与单独泰格列净或盐酸二甲双胍进行比较,结果如下:

[0167] HPLC法的检测条件:

[0168] 泰格列净的HPLC条件:用十八烷基硅烷键和硅胶(如Waters Symmetry C18,150mm×4.6mm,5 μ m)为填充剂;流动相A为乙腈-水(42:58),流动相B为乙腈,流速为每分钟1.0mL,按下表进行线性梯度洗脱;柱温为35 $^{\circ}$ C;检测波长为210nm。取对照溶液20 μ L注入液相色谱仪,精密量取供试品溶液、对照溶液和系统适用性溶液各20 μ L,注入液相色谱仪,记录色谱图波长:210nm;柱温:30~35 $^{\circ}$ C;色谱柱:手性分离柱150mm×4.6mm,5 μ m

[0169]

时间(分钟)	流动相A(%)	流动相B(%)
0	100	0
11	100	0
40	8.6	91.4
50	8.6	91.4
51	100	0
60	100	0

[0170] 盐酸二甲双胍的HPLC条件:流动相:1.7%磷酸二氢铵溶液(用磷酸调节pH值至3.0);流速:1mL/min;波长:218nm;柱温:30~35 $^{\circ}$ C;色谱柱:用磺酸基阳离子交换键合硅胶为填充剂,UltimateXB-SCX C184.6mm×250mm,5 μ m,进样10 μ L。以双氰胺为杂质对照,外标法计算。具体参考中国药典2015版二部,盐酸二甲双胍项下测定。

[0171] 检测结果见表3~4。

[0172] 表3不同实施例泰格列净有关物质测定结果(归一化法)

[0173]

实施例	已知杂质(%) BN	最大单杂(%)	总杂质(%)
实施例 1	0.47	0.06	0.63
实施例 2	0.47	0.04	0.61
实施例 3	0.47	0.05	0.63
实施例 4	0.47	0.04	0.62
实施例 5	0.46	0.11	0.65
实施例 6	0.46	0.13	0.73
实施例 7	0.47	0.04	0.61
实施例 8	0.47	0.05	0.63
实施例 9	0.34	0.07	0.46
实施例 10	0.47	0.18	0.79

[0174]

泰格列净	0.46	0.04	0.58
-------------	-------------	-------------	-------------

[0175] 表4不同实施例盐酸二甲双胍有关物质测定结果

[0176]

实施例	已知杂质 (%) 双胍胺	最大单杂 (%)	其它总杂质 (%)
实施例 1	0.01	0.05	0.09
实施例 2	0.01	0.05	0.08
实施例 3	0.01	0.05	0.08
实施例 4	0.01	0.05	0.08
实施例 5	0.01	0.06	0.08
实施例 6	0.01	0.05	0.10
实施例 7	0.01	0.04	0.06
实施例 8	0.03	0.06	0.11
实施例 9	0.03	0.06	0.10
实施例 10	0.03	0.05	0.10
盐酸二甲双胍	0.01	0.05	0.08

[0177] 图8~图27分别示出了本发明实施例1~10中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格列净、盐酸二甲双胍有关物质测定图谱;图28~图30分别示出了泰格列净有关物质测定图谱、盐酸二甲双胍有关物质测定图谱、以及双胍胺对照品测定HPLC图谱。

[0178] 实验结果表明:制备成复方制剂后各实施例中泰格列净和盐酸二甲双胍与单方的比较有关物质已知杂质和总杂未见明显增加。

[0179] 实施例14

[0180] 取实施例1、2、3、4、5、6、10片剂进行溶出度测定

[0181] 测定色谱条件:照高效液相色谱法,用十八烷基键合硅胶为填充柱,甲醇-水(80:20)为流动相,检测波长222nm,取供试品溶液和对照品溶液分别进样20 μ l,理论板数按泰格列净计算不低于3000。

[0182] 溶出度测定方法:

[0183] 取本品,照溶出度测定法(中国药典2015版四部通则0931第二法),以900ml的0.1mol/L盐酸溶液为溶出介质,桨法转速为50rpm,依法操作,经5、10、15、30、45、60分钟时,取溶液滤过,取续滤液作为泰格列净供试品溶液,同时补加同温等体积溶出介质;另取泰格列净对照品约14mg,精密称定,置100ml容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密移取2ml置25ml容量瓶中,加0.1mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。照高效液相色谱法(中国药典2015版四部通则0512)测定,取供试品溶液、对照品溶液各20 μ l注入高效液相色谱仪,记录色谱图,按照外标法计算。

[0184] 另精密移取供试品溶液,加0.1mol/L盐酸溶液稀释配制成每1ml中约含11.2 μ g作为盐酸二甲双胍的供试品溶液,另精密称取盐酸二甲双胍对照品适量,以0.1mol/L盐酸溶液溶解制成母液,再以0.1mol/L盐酸定量稀释制成每1ml中约含11.2 μ g的溶液作为对照品溶液。照紫外分光光度法(中国药典2015版四部通则0401)测定,取供试品溶液、对照品溶液分别测定吸收值,按照外标法计算。

[0185] 表5不同实施例泰格列净二甲双胍片全溶出曲线测定比较(泰格列净)

[0186]

实施例	累积溶出度(%)					
	5min	10min	15min	30min	45min	60min
实施例 1	67.1%	71.5%	72.8%	77.3%	77.1%	77.5%
实施例 2	73.0%	77.3%	80.7%	87.3%	89.0%	89.5%
实施例 3	78.3%	87.5%	90.4%	95.9%	98.5%	99.2%
实施例 4	77.7%	81.4%	84.0%	89.7%	91.8%	94.1%
实施例 5	79.5%	84.4%	87.8%	93.1%	93.5%	94.7%
实施例 6	77.9%	83.5%	90.1%	94.3%	95.7%	97.1%
实施例 10	63.6%	72.1%	75.4%	82.4%	85.2%	86.7%

[0187] 表6不同实施例泰格列净二甲双胍片全溶出曲线测定比较(盐酸二甲双胍)

[0188]

实施例	累积溶出度(%)					
	5min	10min	15min	30min	45min	60min
实施例 1	101.7%	104.2%	103.9%	108.6%	106.9%	102.8%

[0189]

实施例 2	105.8%	108.0%	115.5%	106.7%	112.2%	109.7%
实施例 3	101.1%	105.8%	111.1%	103.3%	106.4%	104.7%
实施例 4	102.4%	105.4%	104.4%	106.8%	105.9%	104.8%
实施例 5	98.2%	99.4%	100.9%	100.8%	103.8%	100.1%
实施例 6	100.0%	103.8%	102.5%	104.0%	102.8%	105.4%
实施例 10	94.5%	98.6%	99.3%	100.2%	101.4%	100.6%

[0190] 图4示出了本发明实施例1、2、3、4、5、6、10中的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰

格列净溶出度测定曲线;图5示出了本发明实施例1、2、3、4、5、6、10中的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍溶出度测定曲线。

[0191] 实验结果表明:制备成复方制剂后各实施例中泰格列净粒径不同溶出度有差异,盐酸二甲双胍在0.1mol/L盐酸溶液中溶出曲线较快,基本全溶出没有差异,表明泰格列净与盐酸二甲双胍的药物组合物处方工艺合理。

[0192] 实施例15

[0193] 取实施例7、8、9胶囊比较泰格列净不同粒径溶出度测定结果。

[0194] 测定色谱条件:照高效液相色谱法,用十八烷基键合硅胶为填充柱,甲醇-水(80:20)为流动相,检测波长222nm,取供试品溶液和对照品溶液分别进样20 μ l,理论板数按泰格列净计算不低于3000。

[0195] 溶出度测定方法:

[0196] 取本品,照溶出度测定法(中国药典2015版四部通则0931第一法),以900ml的0.1mol/L盐酸溶液为溶出介质,篮法转速为50rpm,依法操作,经5、10、15、30、45、60分钟时,取溶液滤过,取续滤液作为泰格列净供试品溶液,同时补加同温等体积溶出介质;另取泰格列净对照品约14mg,精密称定,置100ml容量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密移取2ml置25ml容量瓶中,加0.1mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。照高效液相色谱法(中国药典2015版四部通则0512)测定,取供试品溶液、对照品溶液各20 μ l注入高效液相色谱仪,记录色谱图,按照外标法计算。

[0197] 表7不同粒径泰格列净二甲双胍胶囊全溶出曲线测定比较(泰格列净)

[0198]

实施例	累积溶出度(%)					
	5min	10min	15min	30min	45min	60min
实施例7	55.3%	70.6%	77.9%	88.5%	94.5%	97.3%
实施例8	44.8%	62.4%	70.4%	81.6%	88.0%	89.8%
实施例9	59.4%	74.6%	79.9%	90.5%	95.5%	99.3%

[0199] 表8不同粒径泰格列净二甲双胍胶囊全溶出曲线测定比较(盐酸二甲双胍)

[0200]

实施例	累积溶出度(%)					
	5min	10min	15min	30min	45min	60min
实施例7	85.2%	94.6%	103.1%	100.8%	100.9%	101.4%
实施例8	87.6%	93.4%	102.6%	100.3%	102.1%	100.9%
实施例9	91.3%	98.3%	99.1%	101.8%	100.4%	100.8%

[0201] 图6示出了本发明实施例7、8、9不同粒径的泰格列净二甲双胍药物组合物的泰格

列净溶出度测定曲线比较;图7示出了本发明实施例7、8、9不同粒径的泰格列净二甲双胍药物组合物的盐酸二甲双胍溶出度测定曲线比较。

[0202] 实验结果表明:泰格列净粒径不同,溶出度结果有一定的差异,对二甲双胍溶出度没有影响。实施例8泰格列净在60分钟溶出度小于90%,不能全溶出,故泰格列净控制粒径为 $D_{10} \leq 5\mu\text{m}$, $D_{50} \leq 25\mu\text{m}$, $D_{90} \leq 70\mu\text{m}$, 优选 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$, $D_{50} \leq 20\mu\text{m}$, $D_{90} \leq 55\mu\text{m}$,从而能够保证两种活性成分的混合均一性,以及颗粒的流动性,保证全溶出度曲线在30分钟 $\geq 75\%$,60分钟 $\geq 90\%$,从而可以确保体内吸收较好。

[0203] 实施例16

[0204] 泰格列净粒度和粒度分布测定法(中国药典2015年版四部通则0982第三法)检测。

[0205] (1) 仪器:BT-9300HT型激光粒度分布仪(丹东市百特仪器有限公司)

[0206] (2) 样品来源:自制样品

[0207] (3) 试验方法

[0208] 样品配制:取泰格列净原料药适量,用水稀释至浓度为0.5g/100ml的混悬液,搅拌使之分散均匀,待测。

[0209] 测定方法:向检测池中加入蒸馏水,超声循环1分钟,校正背景,向检测池中加入适量样品溶液,使遮光率约为20%时,测定粒度分布。

[0210] 表9泰格列净各批次原料药粒径分布

[0211]

原料批号	批号 1	批号 2	批号 3	批号 4	批号 5	批号 6
粒径 D10 (μm)	3.637	2.468	2.876	3.076	2.405	6.076
粒径 D50 (μm)	21.24	21.41	16.67	20.35	16.38	26.45
粒径 D90 (μm)	60.83	57.23	53.75	65.13	55.96	85.23

[0212] 综合考虑原料粒度内控标准为:粒径 $D_{10} \leq 5\mu\text{m}$, $D_{50} \leq 25\mu\text{m}$, $D_{90} \leq 70\mu\text{m}$,均可以保证制剂的质量符合规定。优选粒径 $D_{10} \leq 3\mu\text{m}$, $D_{50} \leq 20\mu\text{m}$, $D_{90} \leq 55\mu\text{m}$ 。

[0213] 实施例17大鼠体内糖耐量的测定

[0214] 一、实验材料:

[0215] 1. 样品:实施例2、3、4、5、6、9,组合比例分别为5mg/250mg、5mg/500mg、10mg/500mg、5mg/850mg、5mg/1000mg、10mg/250mg

[0216] 2. 动物:大鼠,雄性,体重200-220g

[0217] 3. 试剂:葡萄糖

[0218] 4. 仪器:血糖仪

[0219] 实验方法:

[0220] 大鼠禁食16小时,测定空腹血糖,按照空腹血糖随机分组,每组4只(第一批每组3

只),口服给药,泰格列净组、盐酸二甲双胍组、实施例2、3、4、5、6、9组,给药剂量分别为5、250、5+250、5+500、10+500、5+850、5+1000、10+250mg/kg,药后0.5小时口服给予葡萄糖4.5g/kg,给糖后0.5小时测定各组大鼠血糖值,计算各给药组大鼠降低血糖的抑制率,计算各处方组与泰格列净和盐酸二甲双胍组血糖抑制率的比值,判断各处方给药后降糖作用情况。

[0221] 表10大鼠体内糖耐量的测定结果

[0222]

药物	剂量 (mg/kg)	比例	给药 方式	血糖抑 制率 (%)	与泰格列 净抑制率 比(%)	与二甲双 胍抑制率 比(%)
泰格列净	5	-----	Po	41.1	-----	-----
盐酸二甲 双胍	250	-----	Po	31.5	-----	-----
实施例 2	5+250	1:50	Po	46.3	112.6	147.0
实施例 3	5+500	1:100	Po	50.7	123.3	160.9
实施例 4	10+500	1:50	Po	50.4	122.6	159.8
实施例 5	5+850	1:170	Po	58.8	143.1	186.7
实施例 6	5+1000	1:200	Po	50.2	122.1	159.4
实施例 9	10+250	1:25	Po	30.8	74.9	97.8

[0223] 实验结果表明:各实施例对正常大鼠葡萄糖耐量作用强度排序如下:实施例5>实施例3>实施例4>实施例6>实施例2>实施例9。出人意料地,实施例9与实施例2相比,盐酸二甲双胍的用量相同,泰格列净的用量由5mg增加到10mg,但血糖抑制效果却大大降低;而实施例4与实施例9相比,泰格列净的用量相同,盐酸二甲双胍的量由250mg增加到500mg,血糖抑制效果则大大提高。由此可见,在该药物组合物中,泰格列净与盐酸二甲双胍的配比对血糖抑制效果影响较大。通过进一步研究发现,当泰格列净与盐酸二甲双胍质量比为1:50~200时,具有明显的抑制血糖的协同效果;优选泰格列净与盐酸二甲双胍的质量比为1:50~170。泰格列净的优选用量为5mg~10mg,盐酸二甲双胍的优选用量为500mg~850mg。

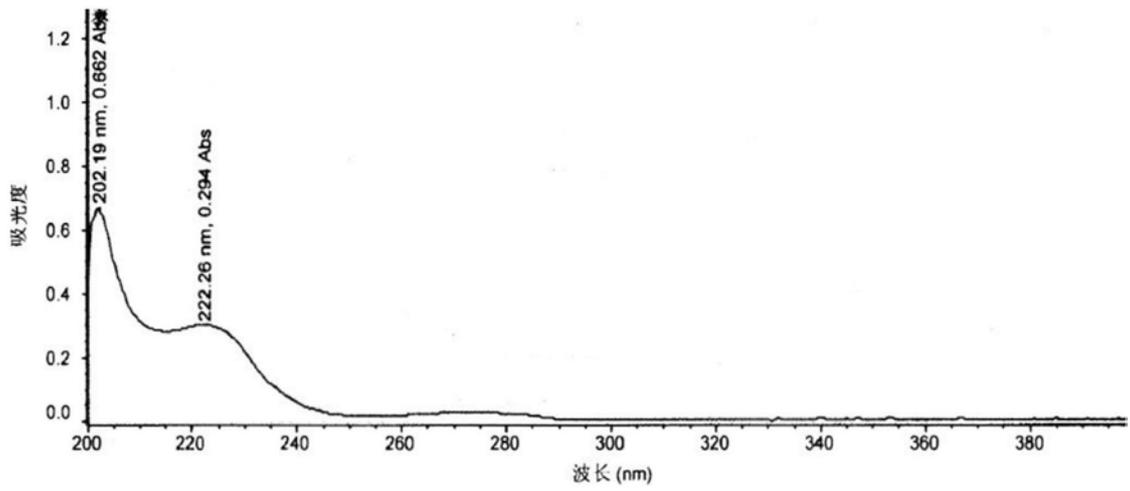


图1

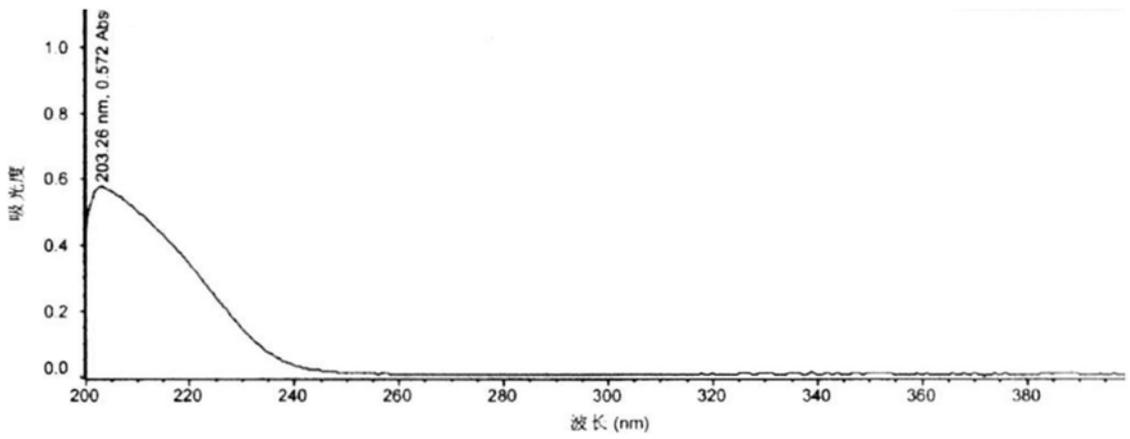


图2

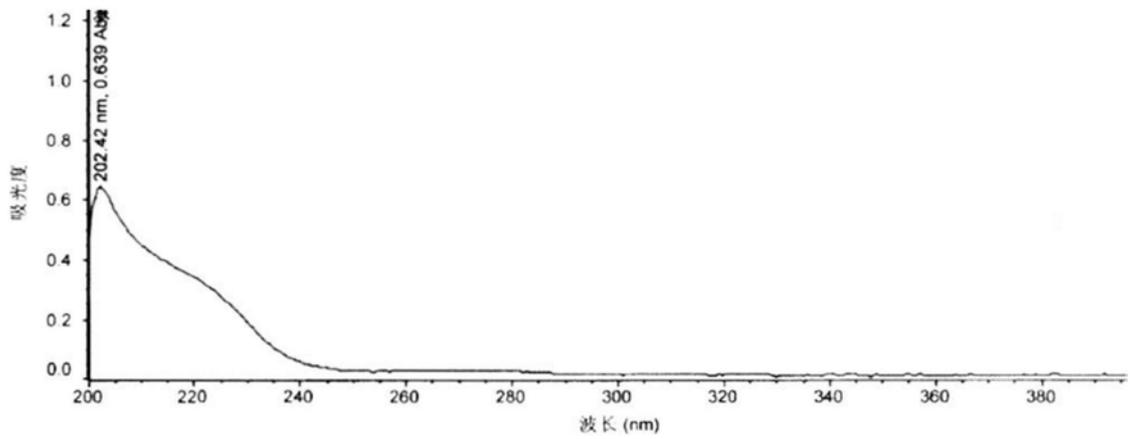


图3

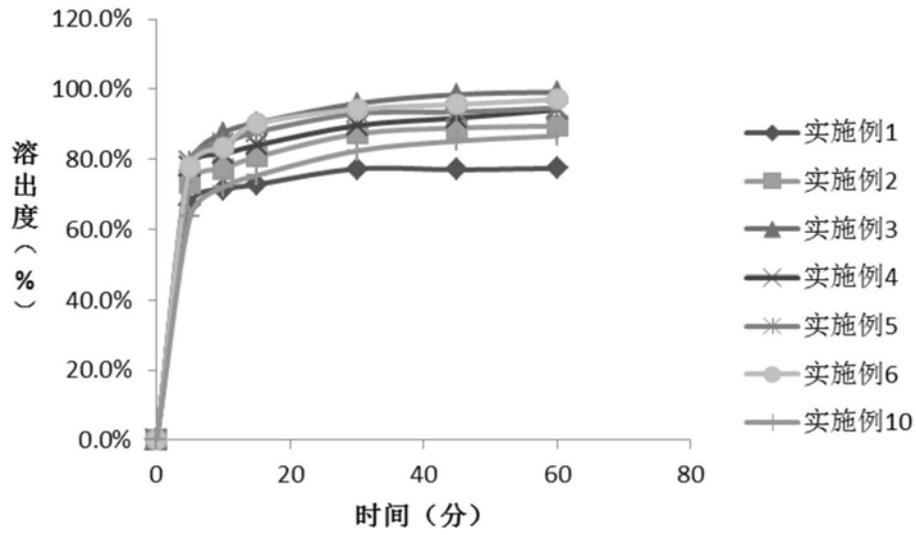


图4

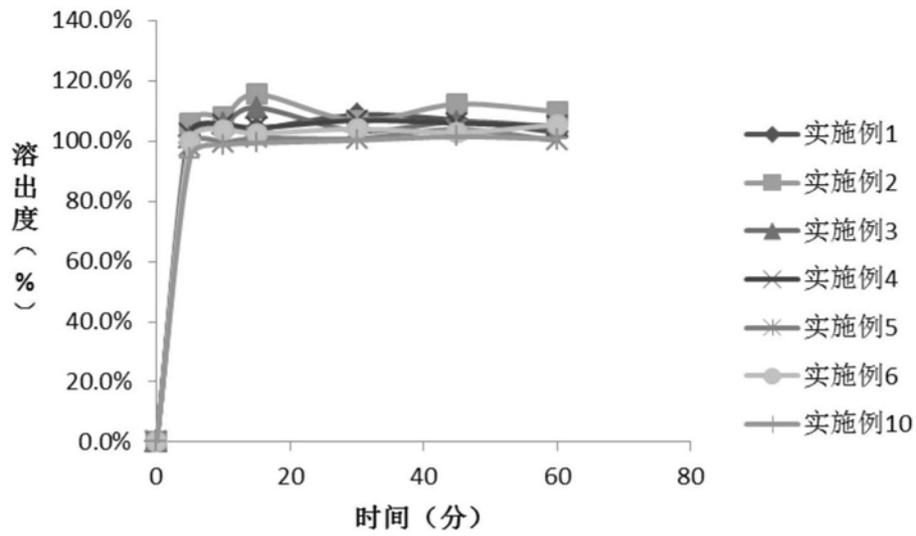


图5

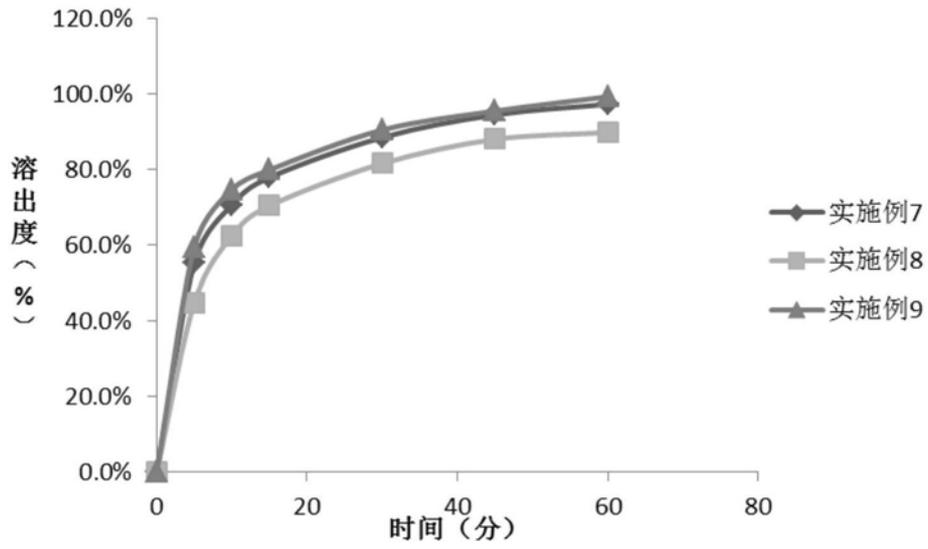


图6

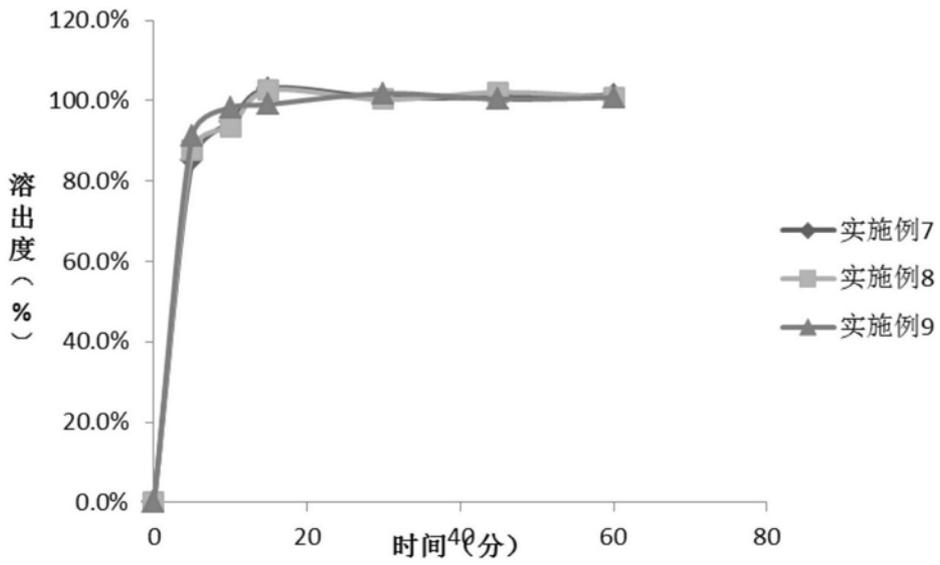
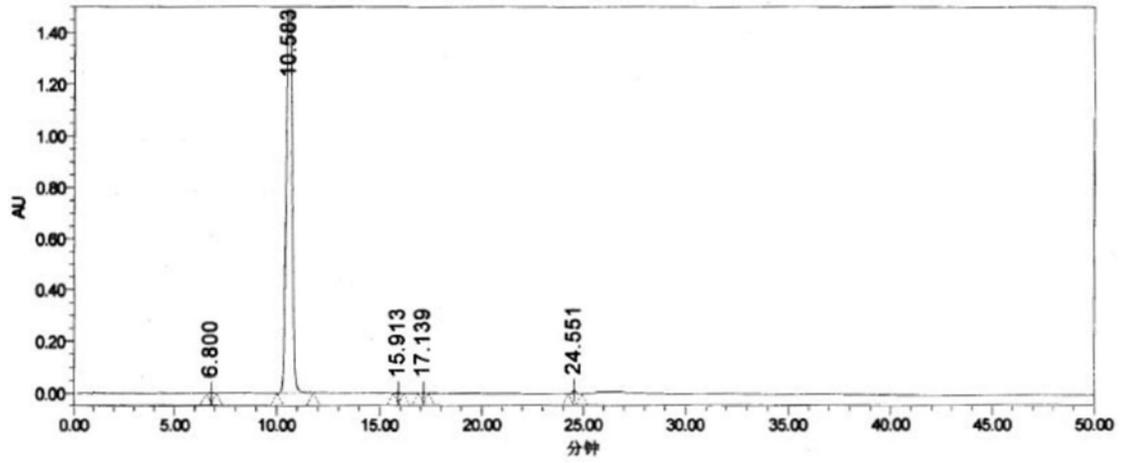


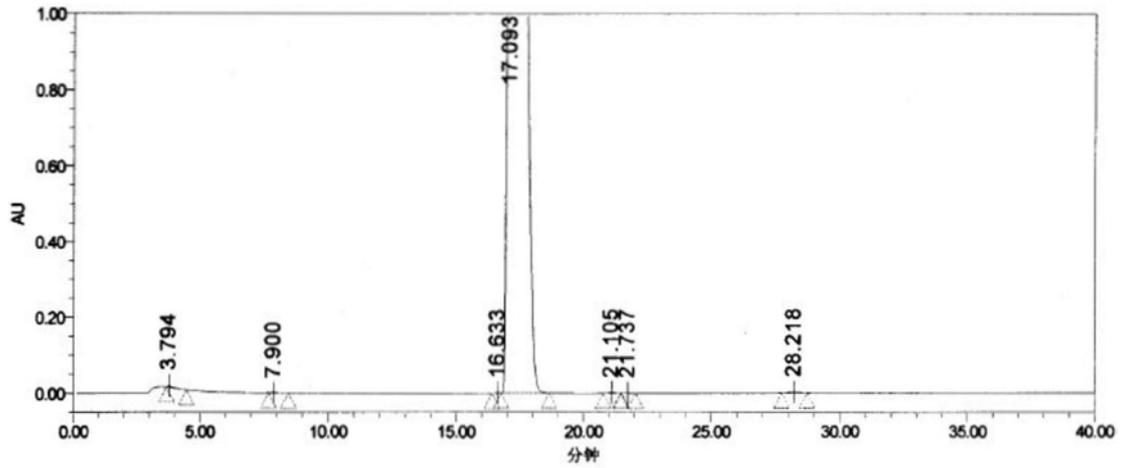
图7



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	6.800	14424	1268	0.04
2	10.583	34353567	2031896	99.42
3	15.913	14781	1033	0.04
4	17.139	11436	867	0.03
5	24.551	158611	14270	0.46

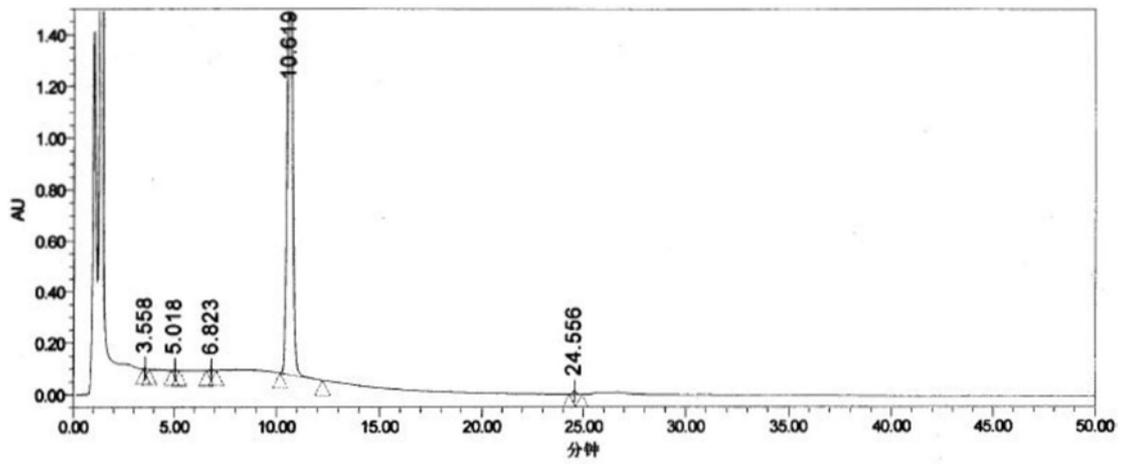
图8



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.794	47508	5999	0.03
2	7.900	18819	-566	0.01
3	16.633	3982	365	0.00
4	17.093	137218259	3232259	99.87
5	21.105	26909	1365	0.02
6	21.737	12010	678	0.01
7	28.218	69829	2506	0.05

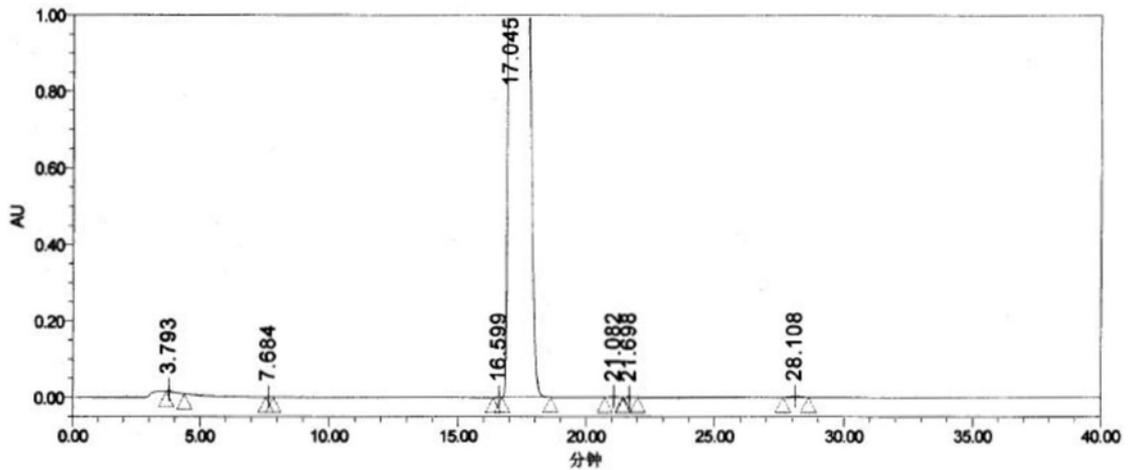
图9



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.558	20996	2963	0.06
2	5.018	20983	2449	0.06
3	6.823	14386	1250	0.04
4	10.619	32673740	1979468	99.36
5	24.556	156520	14284	0.47

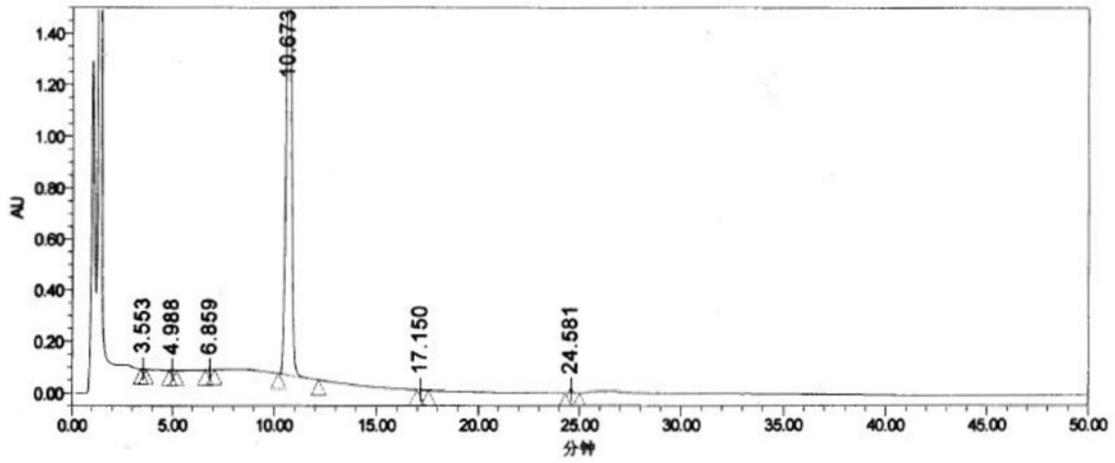
图10



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.793	44596	6038	0.03
2	7.684	3592	447	0.00
3	16.599	3994	370	0.00
4	17.045	139626620	3230764	99.88
5	21.082	27321	1387	0.02
6	21.696	12033	682	0.01
7	28.108	72136	2597	0.05

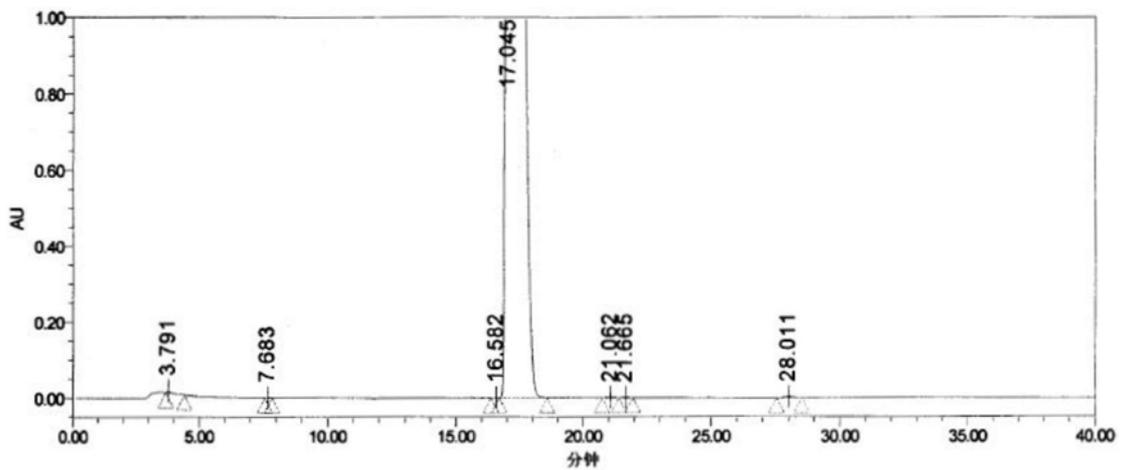
图11



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.553	14213	2047	0.04
2	4.988	17713	2110	0.05
3	6.859	13253	1230	0.04
4	10.673	34082737	2056671	99.37
5	17.150	9657	823	0.03
6	24.581	162811	14966	0.47

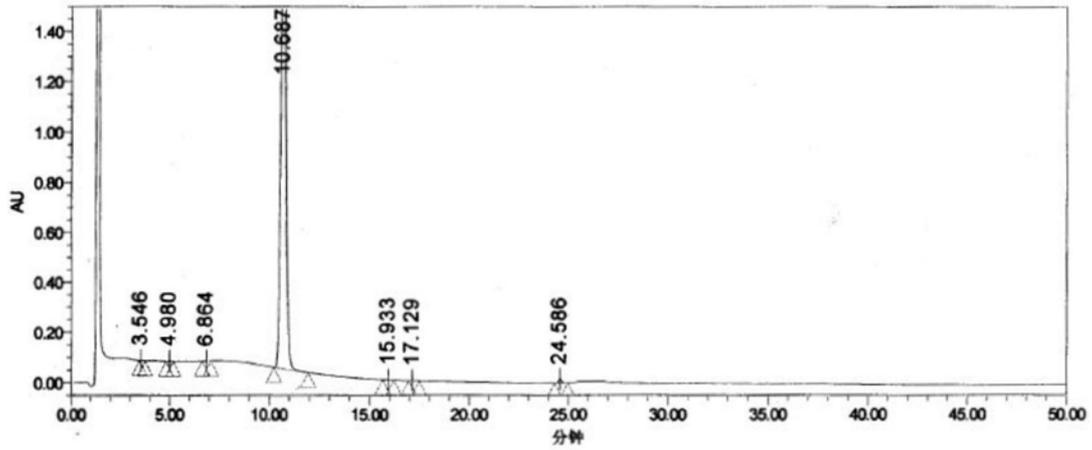
图12



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.791	41985	5760	0.03
2	7.683	3722	464	0.00
3	16.582	4014	369	0.00
4	17.045	134894654	3224402	99.88
5	21.062	25188	1306	0.02
6	21.665	11422	653	0.01
7	28.011	68837	2485	0.05

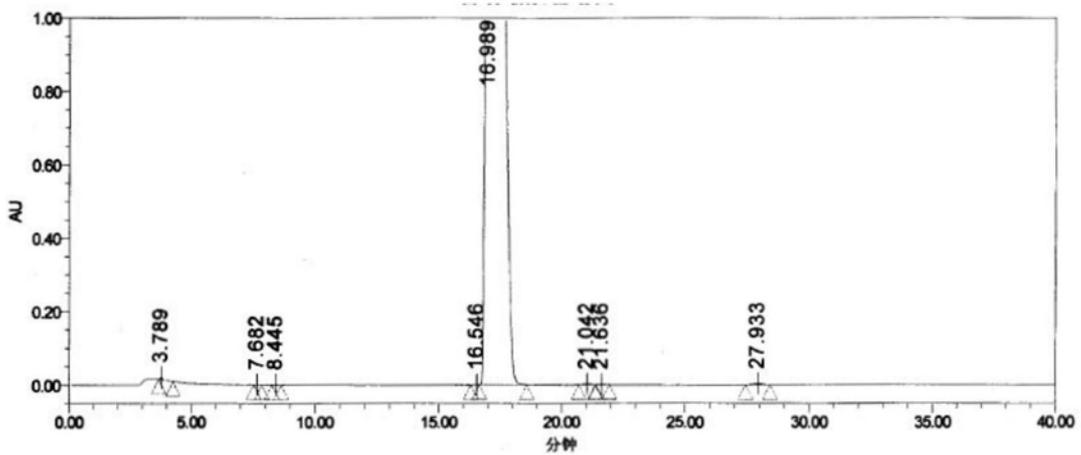
图13



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.546	4521	665	0.01
2	4.980	11551	1362	0.03
3	6.864	13659	1258	0.04
4	10.687	34524523	2080357	99.37
5	15.933	15289	1093	0.04
6	17.129	11081	864	0.03
7	24.586	163999	15138	0.47

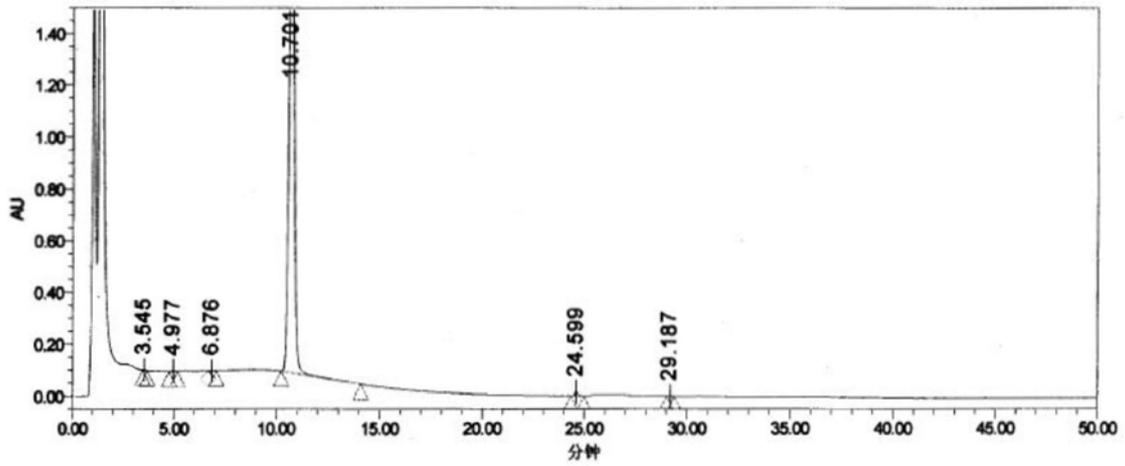
图14



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.789	44191	6247	0.03
2	7.682	4867	566	0.00
3	8.445	5248	521	0.00
4	16.546	3974	372	0.00
5	16.989	142246067	3226161	99.86
6	21.042	27665	1426	0.02
7	21.636	12165	693	0.01
8	27.933	75756	2732	0.05

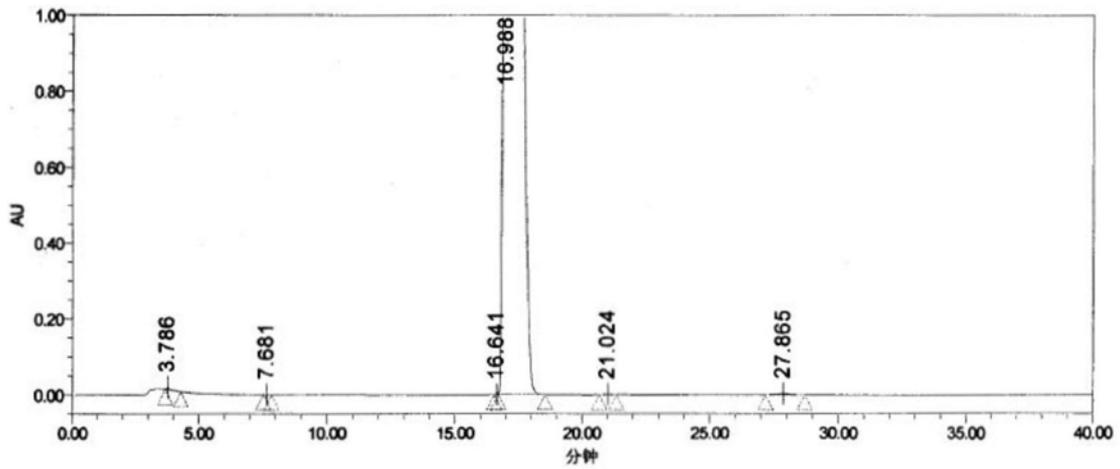
图15



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.545	9835	1475	0.03
2	4.977	38864	4506	0.11
3	6.876	14528	1302	0.04
4	10.701	36694082	2187299	99.35
5	24.599	170163	15712	0.46
6	29.187	5154	523	0.01

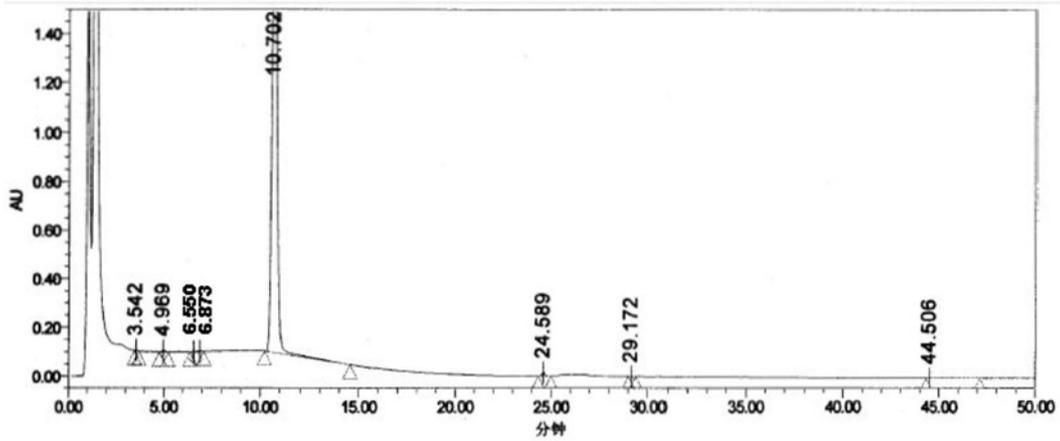
图16



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.786	40350	5973	0.03
2	7.681	4925	578	0.00
3	16.641	3367	-579	0.00
4	16.988	137869825	3222320	99.88
5	21.024	26753	1372	0.02
6	27.865	85447	2805	0.06

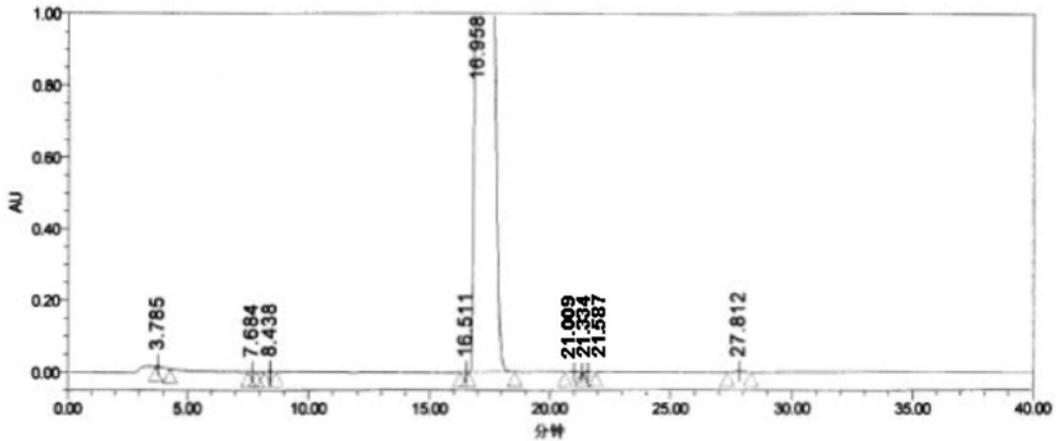
图17



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.542	14193	2121	0.04
2	4.969	49705	5669	0.13
3	6.550	3192	278	0.01
4	6.873	15635	1381	0.04
5	10.702	37664298	2222024	99.27
6	24.589	175541	16306	0.46
7	29.172	6415	652	0.02
8	44.506	10748	402	0.03

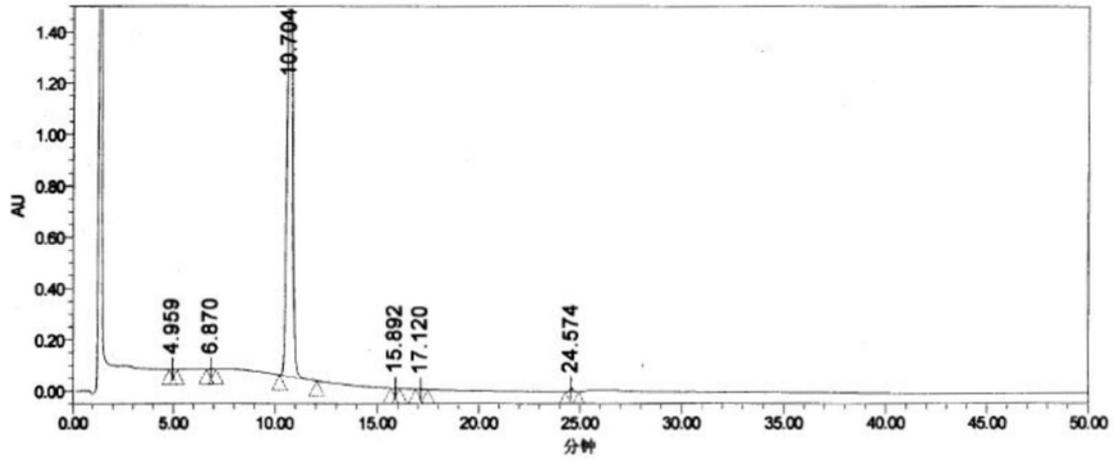
图18



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.785	43727	6312	0.03
2	7.684	5851	673	0.00
3	8.438	21795	2171	0.02
4	16.511	4008	377	0.00
5	16.958	140681279	3224737	99.87
6	21.009	29917	1521	0.02
7	21.334	49	-1	0.00
8	21.587	10060	606	0.01
9	27.812	74672	2705	0.05

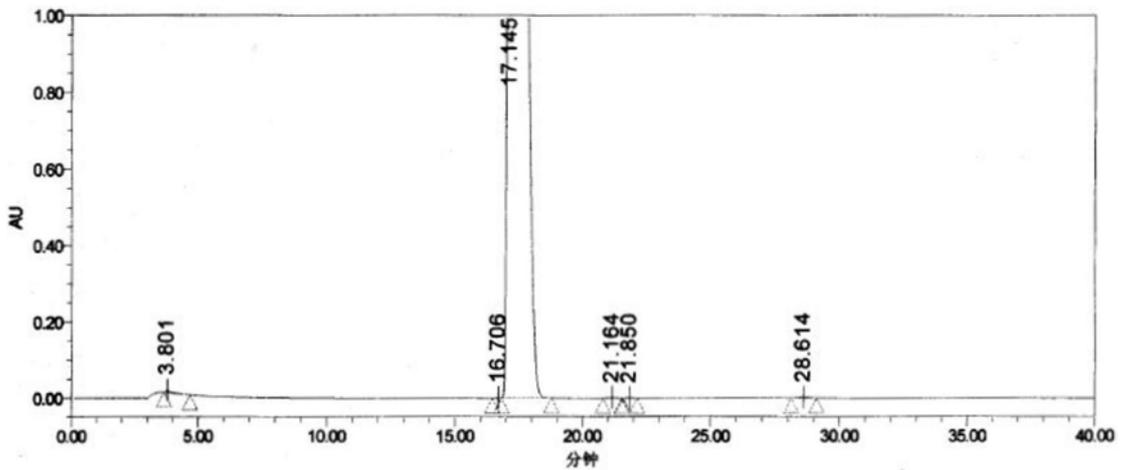
图19



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	4.959	11391	1349	0.03
2	6.870	14072	1293	0.04
3	10.704	34733340	2105890	99.38
4	15.892	12167	939	0.03
5	17.120	12489	927	0.04
6	24.574	165057	15300	0.47

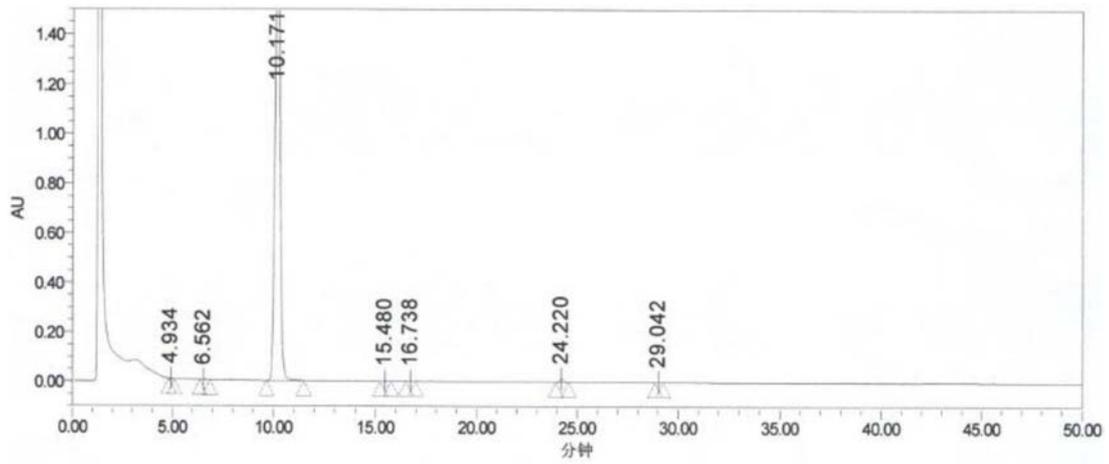
图20



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.801	65299	6465	0.04
2	16.706	3813	359	0.00
3	17.145	145829473	3301035	99.87
4	21.164	30832	1482	0.02
5	21.850	12718	705	0.01
6	28.614	73753	2612	0.05

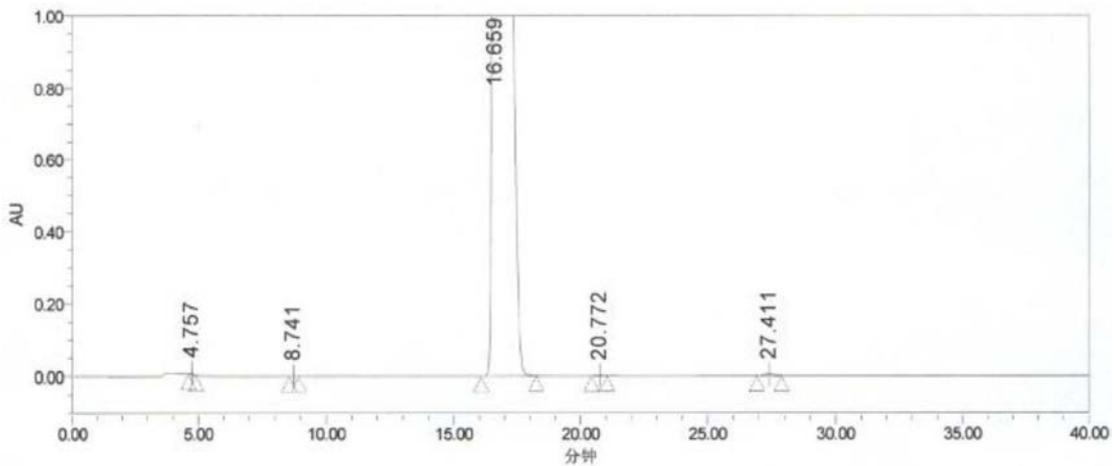
图21



峰结果

保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积	
1	4.934	7869	927	0.02
2	6.562	15018	1307	0.05
3	10.171	32380107	1999577	99.37
4	15.480	14367	970	0.04
5	16.738	9577	746	0.03
6	24.220	153285	13773	0.47
7	29.042	4690	474	0.01

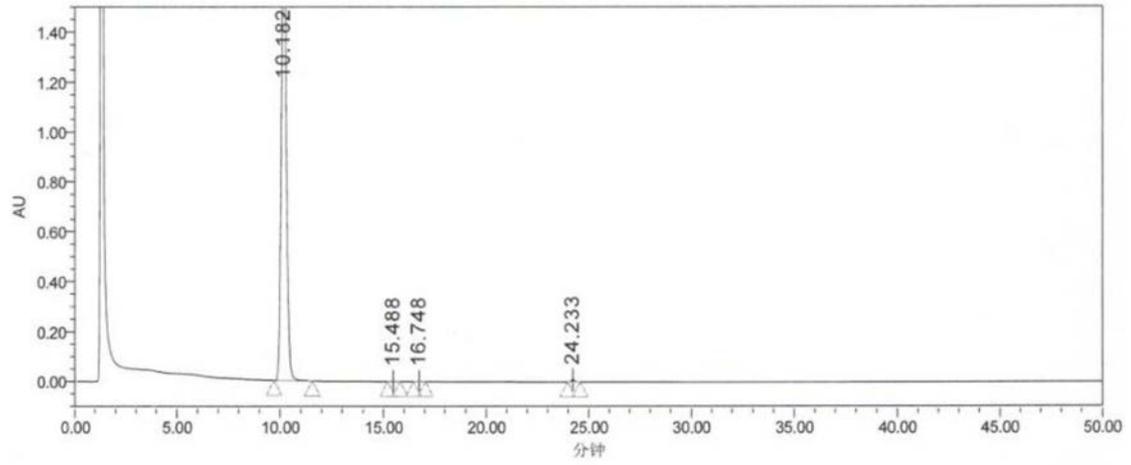
图22



峰结果

保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积	
1	4.757	41765	6206	0.03
2	8.741	7783	873	0.01
3	16.659	151088458	3317161	99.89
4	20.772	28268	1580	0.02
5	27.411	90375	3388	0.06

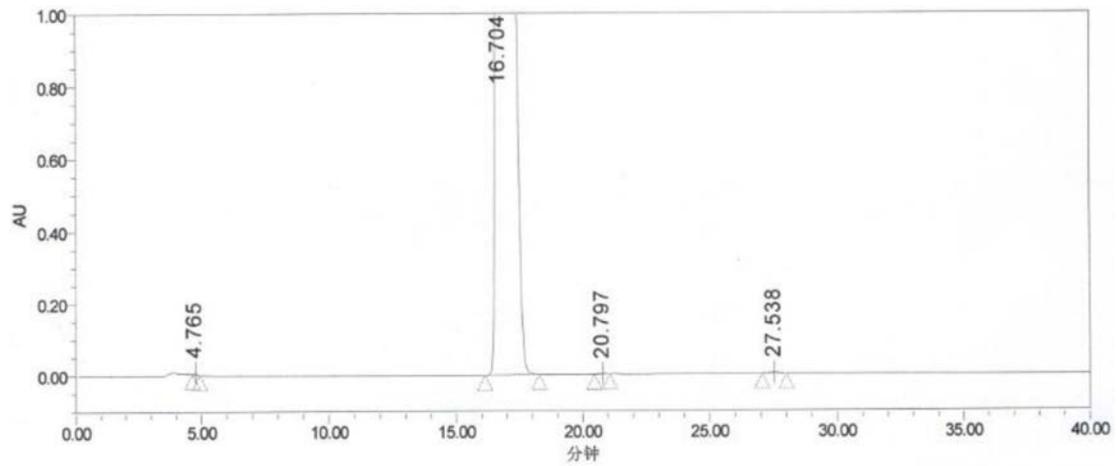
图23



峰结果

保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1 10.182	32519099	2002263	99.54
2 15.488	21325	1373	0.07
3 16.748	18828	1343	0.06
4 24.233	11102	9900	0.34

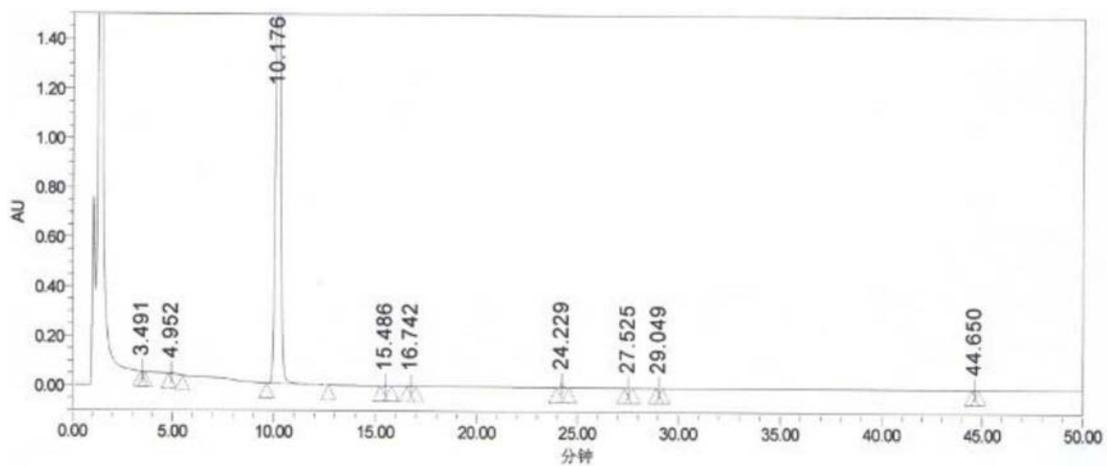
图24



峰结果

保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1 4.765	38814	5908	0.03
2 16.704	152305679	3330726	99.90
3 20.797	29085	1619	0.02
4 27.538	87581	3288	0.06

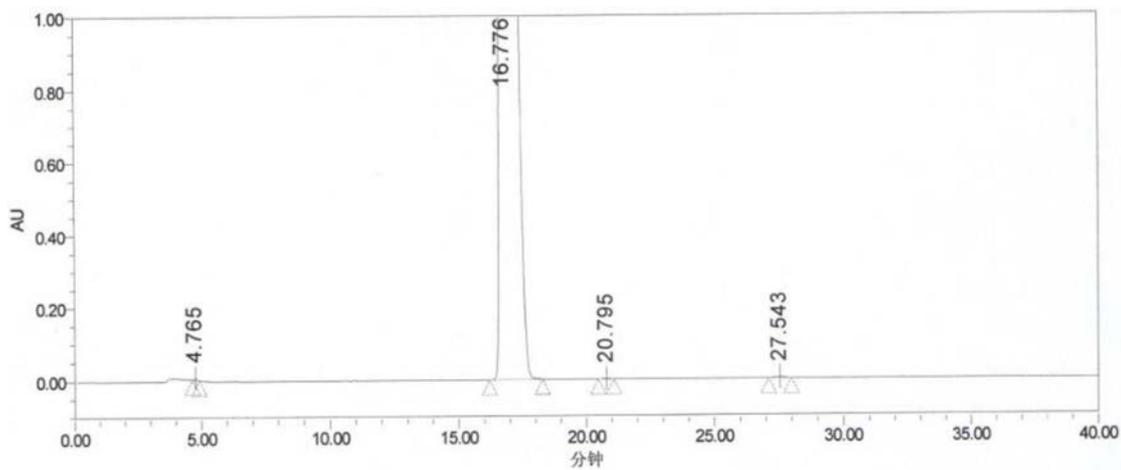
图25



峰结果

保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积	
1	3.491	10020	1468	0.03
2	4.952	57258	3608	0.18
3	10.176	32300071	1990855	99.21
4	15.486	15478	1042	0.05
5	16.742	8500	661	0.03
6	24.229	152717	13634	0.47
7	27.525	6133	538	0.02
8	29.049	3015	317	0.01
9	44.650	2892	294	0.01

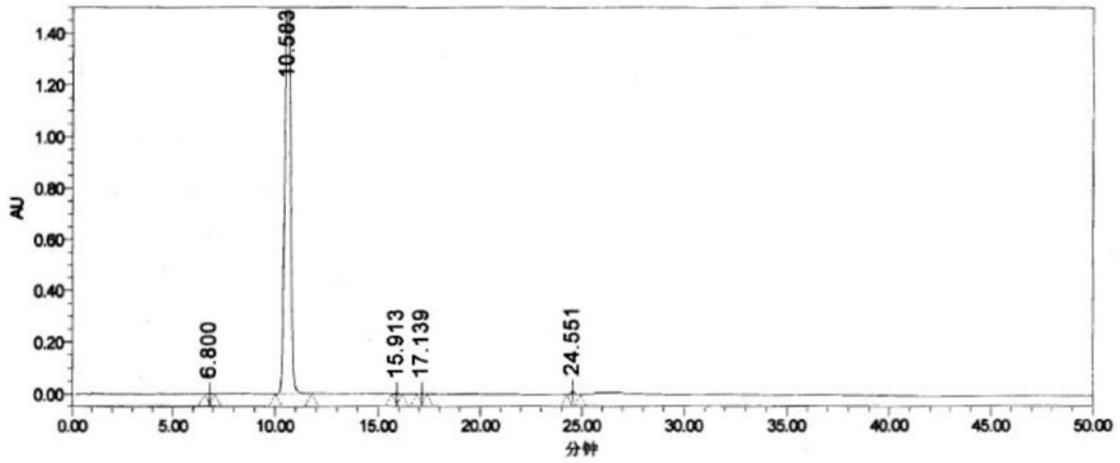
图26



峰结果

保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积	
1	4.765	36222	5518	0.03
2	16.776	136122894	3333127	99.90
3	20.795	24575	1372	0.02
4	27.543	71568	2763	0.05

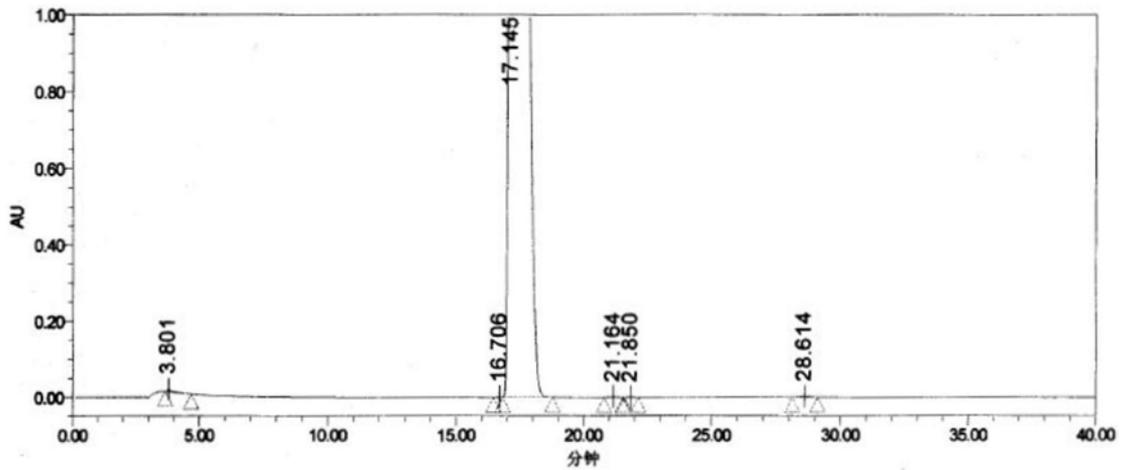
图27



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	6.800	14424	1268	0.04
2	10.583	34353567	2031896	99.42
3	15.913	14781	1033	0.04
4	17.139	11436	867	0.03
5	24.551	158611	14270	0.46

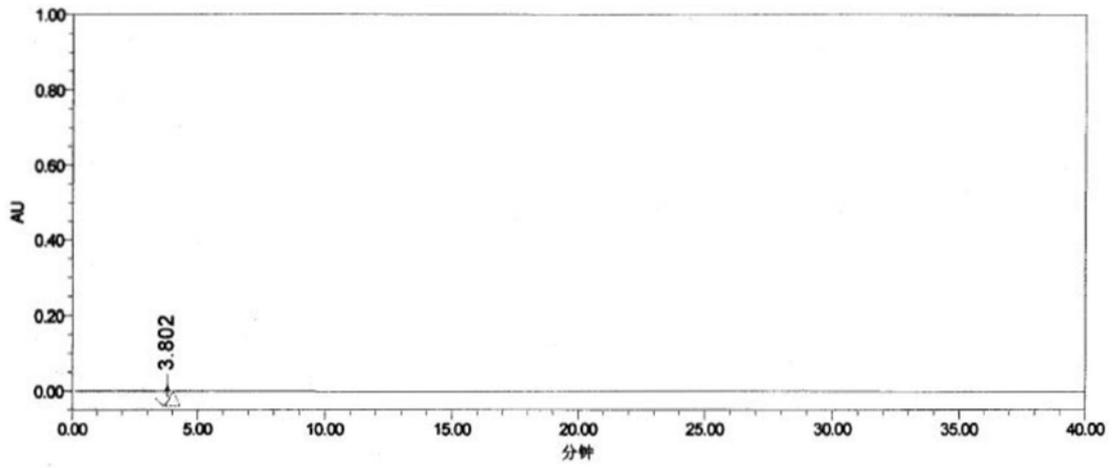
图28



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.801	65299	6465	0.04
2	16.706	3813	359	0.00
3	17.145	145829473	3301035	99.87
4	21.164	30632	1482	0.02
5	21.850	12718	705	0.01
6	28.614	73753	2612	0.05

图29



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏·秒)	高度 (微伏)	% 面积
1	3.802	91250	14918	100.00

图30