



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103463090 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201310412920. X

(22) 申请日 2013. 09. 11

(71) 申请人 深圳翰宇药业股份有限公司

地址 518057 广东省深圳市南山区高新技术
工业园中区翰宇生物医药园办公大楼
四层

(72) 发明人 左灵静 陶安进 马亚平 袁建成

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限
公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51) Int. Cl.

A61K 31/4985(2006. 01)

A61K 9/16(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61K 31/155(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂的一种制备方法,所述方法包括以下步骤:1) 将西他列汀与粘合剂制成粒化溶液;2) 将盐酸二甲双胍与填充剂、崩解剂混合;3) 将步骤1的粒化溶液喷洒至步骤2的混合物表面制粒;4) 干燥,整粒;5) 加入润滑剂混合均匀;在上述方法中,各物质的使用比例总和为100重量%。在上述方法中,也可在步骤1)中不加入粘合剂,而在步骤2)中将所述粘合剂与盐酸二甲双胍、填充剂、崩解剂一起进行混合。使用本发明的方法可制得西他列汀含量均匀度更好的西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂,尤其是片剂。

1. 一种西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂的制备方法,所述方法包括以下步骤:

1)将 1~18 重量%,优选 2~15 重量%的西他列汀溶解于纯化水中,加入 0.5~8 重量%,优选 1~3 重量%的粘合剂制成粒化溶液;

2)将 20~95 重量%,优选 50~80 重量%的盐酸二甲双胍与 10~40 重量%,优选 10~20 重量%的填充剂、1~10 重量%,优选 1~3 重量%的崩解剂进行混合;

3)将步骤 1 的粒化溶液喷洒至步骤 2 的混合物表面进行制粒;

4)干燥,整粒;

5)加入 0.5~3 重量%的润滑剂混合均匀;

在上述方法中,各物质的使用比例总和为 100 重量%。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其中西他列汀为磷酸西他列汀、磷酸西他列汀一水合物、盐酸西他列汀或硫酸西他列汀。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其中粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠或其混合物。

4. 根据权利要求 3 所述的制备方法,其中所述填充剂为微晶纤维素、淀粉、露醇、蔗糖或糊精,优选微晶纤维素。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法,其中所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素或预胶化淀粉。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其中所述润滑剂为硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶或富马酰硬脂酸钠。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其中步骤 2)的混合在粒化器中进行,所述粒化器为湿法混合快速制粒机或多功能顶喷流化床。

8. 根据权利要求 7 所述的制备方法,其中所述喷洒使用喷枪实现,喷枪的雾化压力为 0.5~2.0bar。

9. 权利要求 1-7 任一项的制备方法,其中在步骤 1)中不加入粘合剂,而在步骤 2)中将所述粘合剂与盐酸二甲双胍、填充剂、崩解剂一起进行混合。

西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂的制备方法。

背景技术

[0002] 西他列汀是一种 DPP-4 (二肽基肽酶 -IV) 抑制剂,它通过延缓 2 型糖尿病患者体内的肠促胰岛素的激活而发挥作用。西他列汀通过增加这种激素的体内浓度而增加和延长该激素的体内作用效果和时间。肠促胰岛素是葡萄糖内稳态生理调节的内源性系统的一部分,它包括胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP),在全天内可由小肠释放,但在餐后水平有所增加。当血糖浓度正常或升高时,GLP-1 和 GIP 通过细胞内信号途径(包括环磷酸腺苷)增加胰岛素的合成并通过胰岛 β 细胞释放。GLP-1 也可减少胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,从而减少肝脏对葡萄糖的合成。西他列汀通过增加和延长活性肠促胰岛素的水平而增加胰岛素的释放,并降低血糖依赖性循环中葡萄糖的水平。西他列汀接近于治疗剂量的体外浓度水平表现出对 DPP-4 的选择性阻滞作用并且不会阻滞 DPP-8 (二肽基肽酶 -VIII) 或 DPP-9 (二肽基肽酶 -IX)。

[0003] 二甲双胍是一种双胍类药物,可以提高 2 型糖尿病患者的血糖控制,降低基础血糖水平和餐后血糖水平。二甲双胍可减少肝脏对葡萄糖的合成,减少小肠对葡萄糖的吸收并通过提高外周葡萄糖的摄取和利用而增加胰岛素敏感性。在正常情况下二甲双胍在 2 型糖尿病患者和健康人群中不会导致低血糖症,也不会引起高胰岛素血症。在使用二甲双胍治疗期间,胰岛素的分泌不受影响,但空腹胰岛素水平和日间胰岛素水平确实会有所降低。

[0004] 2012 年 7 月,中国国家食品药品监督管理局批准了用于治疗 2 型糖尿病的新型口服片剂**捷诺达® (Janumet®)**,该药于 2013 年 1 月 24 日正式在中国市场上市。

捷诺达®是首个口服降糖治疗药物 DPP-4 抑制剂的复合物,其含有两种可以提供持久有效控制血糖的药物成分—西他列汀和二甲双胍。**捷诺达®**为 2 型糖尿病患者提供了直击病症三大缺陷—胰岛 β 细胞胰岛素缺乏、胰岛素抵抗和肝糖原过度输出的有力治疗选择。

[0005] 中国专利 CN101365432B 公开了二肽基肽酶 -4 抑制剂与二甲双胍的组合物,描述了 DPP-4 抑制剂与二甲双胍组合的片剂处方及其制备方法。该药物组合物包含按重量计 3 ~ 20% 的 DPP4- 抑制剂或其药学上可接受的盐、25 ~ 94% 的二甲双胍盐酸盐、0.1 ~ 10% 的润滑剂、0 ~ 35% 的粘合剂。制备方法是将 DPP-4 抑制剂与盐酸二甲双胍放入高速剪切湿法制粒机或流化床中混合后,先加入纯化水进行制粒,干燥后再加入粘合剂的水溶液进一步制粒、干燥。然后对制得的干燥颗粒进行研磨,将研磨得到的细颗粒与填充剂、润滑剂等混合均匀进行压片、包衣。也可将药物组合物通过直接压制或者干法粒化,例如碾压,进行制备。

发明内容

[0006] 由于上述专利中,DPP-4 抑制剂与盐酸二甲双胍所占的比例悬殊—DPP-4 抑制剂:

3 ~ 20%, 优选 5 ~ 18%; 盐酸二甲双胍: 25 ~ 94%, 优选 65 ~ 77%, 并且两种原料药的粒径范围可能不一致, 因此该技术方案存在 DPP-4 抑制剂与盐酸二甲双胍混合不均匀的可能性。

[0007] 为解决这一技术问题, 本发明提供了一种西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂的制备方法, 所述方法包括以下步骤:

[0008] 1) 将 1 ~ 18 重量%, 优选 2 ~ 15 重量% 的西他列汀溶解于纯化水中, 加入 0.5 ~ 8 重量%, 优选 1 ~ 3 重量% 的粘合剂制成粒化溶液;

[0009] 2) 将 20 ~ 95 重量%, 优选 50 ~ 80 重量% 的盐酸二甲双胍与 10 ~ 40 重量%, 优选 10 ~ 20 重量% 的填充剂、1 ~ 10 重量%, 优选 1 ~ 3 重量% 的崩解剂进行混合;

[0010] 3) 将步骤 1 的粒化溶液喷洒至步骤 2 的混合物表面进行制粒;

[0011] 4) 干燥, 整粒;

[0012] 5) 加入 0.5 ~ 3 重量% 的润滑剂混合均匀;

[0013] 在上述方法中, 各物质的使用比例总和为 100 重量%。

[0014] 在上述方法中, 也可在步骤 1) 中不加入粘合剂, 而在步骤 2) 中将所述粘合剂与盐酸二甲双胍、填充剂、崩解剂一起进行混合。

[0015] 本发明的方法制得的颗粒可直接为颗粒剂, 或将颗粒制成片剂或胶囊剂等。在一个实施方式中, 将本发明方法所得颗粒制成片剂。

[0016] 当被制成片剂时, 取前述制备的颗粒进行压片。优选地, 压片完毕后可进行包衣。

[0017] 使用本发明的方法可制得西他列汀含量均匀度更好的西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂, 尤其是片剂。

具体实施方式

[0018] 本发明提供了一种西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂的制备方法, 所述方法包括以下步骤:

[0019] 1) 将 1 ~ 18 重量%, 优选 2 ~ 15 重量% 的西他列汀溶解于纯化水中, 加入 0.5 ~ 8 重量%, 优选 1 ~ 3 重量% 的粘合剂制成粒化溶液;

[0020] 2) 将 20 ~ 95 重量%, 优选 50 ~ 80 重量% 的盐酸二甲双胍与 10 ~ 40 重量%, 优选 10 ~ 20 重量% 的填充剂、1 ~ 10 重量%, 优选 1 ~ 3 重量% 的崩解剂进行混合;

[0021] 3) 将步骤 1 的粒化溶液喷洒至步骤 2 的混合物表面进行制粒;

[0022] 4) 干燥, 整粒;

[0023] 5) 加入 0.5 ~ 3 重量% 的润滑剂混合均匀;

[0024] 在上述方法中, 各物质的使用比例总和为 100 重量%。

[0025] 所述西他列汀包括西他列汀及其药学上可接受的盐, 例如磷酸西他列汀、磷酸西他列汀一水合物、盐酸西他列汀或硫酸西他列汀等。

[0026] 在步骤 1) 中,

[0027] 所述粘合剂为本领域常规使用的任何粘合剂, 例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na) 或其混合物。

[0028] 步骤 1) 可在磁力搅拌下的烧杯或不锈钢容器中进行。

[0029] 在步骤 2) 中,

[0030] 所述填充剂为除乳糖外本领域常规使用的任何填充剂, 例如微晶纤维素、淀粉、甘

露醇、蔗糖或糊精,优选微晶纤维素。

[0031] 所述崩解剂为本领域常规使用的任何崩解剂,例如交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素或预胶化淀粉。

[0032] 步骤 2) 的混合可在粒化器中进行,例如湿法混合快速制粒机、多功能顶喷流化床等,其中在湿法混合快速制粒机中进行混合时搅拌桨转速为 1000rpm,切碎刀转速为 800rpm。

[0033] 在步骤 3) 中,

[0034] 所述喷洒可使用例如喷枪实现。喷枪的雾化压力为 0.5 ~ 2.0bar。

[0035] 在步骤 4) 中,

[0036] 干燥在流化床中进行,干燥时物料温度为 30 ~ 50℃,优选 40℃,进风流量为 50 ~ 120m³/h,优选 70m³/h,干燥至颗粒水分为 1 ~ 3%。

[0037] 步骤 5) 所用的润滑剂为本领域常规使用的任何润滑剂,例如硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、富马酰硬脂酸钠等。

[0038] 在上述方法中,也可在步骤 1) 中不加入粘合剂,而在步骤 2) 中将所述粘合剂与盐酸二甲双胍、填充剂、崩解剂一起进行混合。

[0039] 使用本发明的方法可制得西他列汀含量均匀度更好的西他列汀盐酸二甲双胍复方制剂,尤其是片剂。

[0040] 以下参照实施例详细描述本发明,应理解,下述实施例意在说明,不对本发明构成限制。

[0041] 下文列出了在实施例中使用的试剂及药品来源:

[0042] 磷酸西他列汀一水合物:自制(制备方法参见 CN102516184A)

[0043] 盐酸二甲双胍:山东科源制药有限公司

[0044] 捷诺达:默沙东制药有限公司

[0045] 微晶纤维素:德国 JRS 公司

[0046] 交联羧甲基纤维素钠:美国 FMC 公司

[0047] 硬脂酸镁:山东聊城阿华制药有限公司

[0048] Opadry、I Opadry II、HPMC(5cp):上海卡乐康包衣技术有限公司

[0049] 聚乙烯吡咯烷酮:美国 ISP 公司

[0050] 低取代羟丙基纤维素、富马酰硬脂酸钠:安徽山河药用辅料有限公司

[0051] 磷酸二氢钾:广东光华化学厂有限公司

[0052] 乙腈:Sinence Company Inc

[0053] 甲醇:西班牙萨劳有限公司

[0054] 实施例 1. 西他列汀盐酸二甲双胍复方片的制备

[0055] (1) 在烧杯中,将 64.25g 磷酸西他列汀一水合物加入到 600mL 纯化水中,加入 30g 聚乙烯吡咯烷酮磁力搅拌制备成湿法制粒的粒化溶液;

[0056] (2) 将 500g 盐酸二甲双胍与 200g 微晶纤维素、10g 交联羧甲基纤维素钠放入 Mini-CG-2/10 湿法混合快速制粒机中混合,混合时搅拌桨转速为 1000rpm,切碎刀转速为 800rpm;

[0057] (3) 使用喷枪装置将粒化溶液喷洒至(2)的混合物表面进行湿法制粒,喷枪的雾化

压力为 0.8bar；

[0058] (4)粒化后在流化床中干燥,整粒,干燥时物料温度为 40℃,进风流量为 70m³/h,干燥至颗粒水分为 1%；

[0059] (5)向(4)的颗粒中加入 5g 硬脂酸镁混匀,使用 C&C800 压片机压片,共制备 1000 片；

[0060] (6)使用 Opadry 进行包衣,包衣增重 2%,得到西他列汀盐酸二甲双胍复方片。

[0061] 实施例 2. 西他列汀盐酸二甲双胍复方片的制备

[0062] (1)在不锈钢容器中,将 64.25g 磷酸西他列汀一水合物加入到 800mL 纯化水中,加入 10g 羟丙基甲基纤维素(5cp)磁力搅拌制备成湿法制粒的粒化溶液；

[0063] (2)将 1000g 盐酸二甲双胍与 300g 微晶纤维素、20g 交联羧甲基纤维素钠放入 GPCG2 多功能顶喷流化床中混合；

[0064] (3)使用喷枪装置将粒化溶液喷洒至(2)的混合物表面进行湿法制粒,喷枪的雾化压力为 1.0bar；

[0065] (4)粒化后在流化床中干燥,整粒,干燥时物料温度为 35℃,进风流量为 100m³/h,干燥至颗粒水分为 1%；

[0066] (5)向(4)的颗粒中加入 10g 微粉硅胶混匀,使用 C&C800 压片机压片,共制备 1000 片；

[0067] (6)使用 Opadry 进行包衣,包衣增重 3%,得到西他列汀盐酸二甲双胍复方片。

[0068] 实施例 3. 西他列汀盐酸二甲双胍复方片的制备

[0069] (1)在烧杯中,将 124.06g 磷酸西他列汀一水合物加入到 800mL 纯化水中,加入 20g 聚乙烯吡咯烷酮磁力搅拌制备成湿法制粒的粒化溶液；

[0070] (2)将 1000g 盐酸二甲双胍与 200g 微晶纤维素、30g 低取代羟丙基纤维素放入湿法混合快速制粒机中混合,混合时搅拌桨转速为 1000rpm,切碎刀转速为 800rpm；

[0071] (3)使用喷枪装置将粒化溶液喷洒至(2)的混合物表面进行湿法制粒,喷枪的雾化压力为 1.2bar；

[0072] (4)粒化后干燥,整粒,干燥时物料温度为 45℃,进风流量为 110m³/h,干燥至颗粒水分为 1%；

[0073] (5)向(4)的颗粒中加入 15g 富马酰硬脂酸钠混匀,使用 C&C800 压片机压片,共制备 1000 片；

[0074] (6)使用 1%HPMC(5cp) 的水溶液进行包衣,包衣增重 2%,得到西他列汀盐酸二甲双胍复方片。

[0075] 实施例 4. 西他列汀盐酸二甲双胍复方片的制备

[0076] (1)在烧杯中,将 124.06g 磷酸西他列汀一水合物加入到 800mL 纯化水中,磁力搅拌制备成湿法制粒的粒化溶液；

[0077] (2)将 1000g 盐酸二甲双胍与 200g 微晶纤维素、20g 聚乙烯吡咯烷酮、30g 低取代羟丙基纤维素放入湿法混合快速制粒机中混合,混合时搅拌桨转速为 1000rpm,切碎刀转速为 800rpm；

[0078] (3)使用喷枪装置将粒化溶液喷洒至(2)的混合物表面进行湿法制粒,喷枪的雾化压力为 1.2bar；

[0079] (4) 粒化后干燥,整粒,干燥时物料温度为 45℃,进风流量为 110m³/h,干燥至颗粒水分为 2%;

[0080] (5)向(4)的颗粒中加入 15g 富马酰硬脂酸钠混匀,使用 C&C800 压片机压片,共制备 1000 片;

[0081] (6)使用 1%HPMC(5cp) 的水溶液进行包衣,包衣增重 2%,得到西他列汀盐酸二甲双胍复方片。

[0082] 实施例 5. 西他列汀含量均匀度检测

[0083] 使用高效液相色谱法检测制剂中西他列汀的含量。使用的高效液相色谱系统为 Waters e2695-2489,流动相为 0.02mM 磷酸二氢钾缓冲液(pH4.6)-乙腈-甲醇(30:50:20),流速为 1.0mL/min,检测波长为 220nm,色谱柱为 Symmertry Waters C18 柱(150×4.6mm,5 μ m)。取实施例 1 的片剂 1 片置于 100mL 容量瓶中,加上述流动相至约 50mL,超声 3min,然后加流动相稀释至刻度,摇匀,过滤,收集滤液,精密量取滤液 5mL 至 50mL 容量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即配制成含西他列汀约 50 μ g/mL 的样品溶液 a。另取实施例 4 的片剂一片置于 100mL 容量瓶中,加上述流动相至约 50mL,超声 3min,然后加流动相稀释至刻度,摇匀,过滤,收集滤液,精密量取滤液 5mL 至 50mL 容量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,即配制成含西他列汀约 50 μ g/mL 的样品溶液 b。取磷酸西他列汀一水合物对照品 6.425mg,置 100mL 容量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,配制成含西他列汀 50 μ g/mL 的对照品溶液。取对照品溶液、样品溶液各 25 μ L 注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法分别计算实施例 1 和实施例 2 每片中西他列汀的含量。根据中国药典 2010 年版二部附录 X E,取 10 片实施例 1 制备的片剂,分别测定每片以标示量为 100 的西他列汀相对含量 \bar{X} ,求其平均值 \bar{X} 和标准差 S 以及标示量与均值之差的绝对值 $A(A=|100-\bar{X}|)$;计算 $A+1.80S$ 的值。再取 10 片实施例 4 制备的片剂,按照相同的方法计算其 $A+1.80S$ 的值。

[0084] 取捷诺达 10 片,按照上述方法分别测定每片以标示量为 100 的西他列汀相对含量 \bar{X} ,求其平均值 \bar{X} 和标准差 S 以及标示量与均值之差的绝对值 $A(A=|100-\bar{X}|)$;计算 $A+1.80S$ 的值。将实施例 1 和实施例 4 的片剂与捷诺达进行比较,结果示于表 1。

[0085] 表 1 捷诺达与实施例 1 片剂中西他列汀含量均匀度对比

[0086]

西他列汀含量均匀度指标	捷诺达	实施例 2	实施例 4
均值 (\bar{X})	100.29%	99.97%	99.80%
标准差 (S)	3.52	0.92	0.45
A	0.29	0.03	0.20
A+1.80S	6.62	1.69	1.01

[0087] 由结果可以看出,由实施例 2 或实施例 4 制得的西他列汀复方片剂,其西他列汀的 $A+1.80S$ 值明显小于捷诺达的 $A+1.80S$ 值,说明本发明的方法制得的复方片中的西他列汀

相对于捷诺达均具有更好的含量均匀度。