

# 使用直压型辅料制备盐酸二甲双胍缓释和格列吡嗪速释的固定剂量复方双层片

Manjeet Pimparade, Jessica Tran-Dinh, Manish Rane, and Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA  
www.colorcon.com

AAPS  
海报重印 2020

## 简介

固定剂量复方制剂(FDC)是一种独特的将两种或两种以上的药物制成一个单一制剂的技术。这项技术具有诸多的优势,包括减少片剂负担、改善患者依从性,同时还为制药公司提供新的产品专利和市场独占期机会。双层片是市场上常见的固定剂量复方制剂的表现形式。与只含一种药物的标准配方相比,具有不同溶解性、溶出度、剂量、粉末流动性和可压性的两种不同活性成分组成的固定剂量复方制剂的配方的开发和生产面临更多的挑战。本项研究的目的是对采用直接压片方式制备的包含两种模型药物的固定剂量复方双层片的各种配方进行评估,其中缓释层的药物为高剂量的水溶性药物盐酸二甲双胍,而速释层的药物为小剂量水不溶性药物格列吡嗪。

## 方法

双层片由含高剂量药物盐酸二甲双胍颗粒(500mg)(Compresso MF 95P, 美国Granules公司)的缓释层以及含小剂量药物格列吡嗪(5mg)(Medilom公司, 比利时)的速释层组成,采用直接压片方式生产。

## 手动压片进行配方筛选研究

按(表1)将不同药物层中的不同比例范围的辅料和以及配方组分分别装入瓶中混合10分钟,然后加入润滑剂再混合3分钟。接着使用装有19x8.3mm B型冲的手动压片机(MTCM I, Global制药公司)进行压片。轻压盐酸二甲双胍缓释层(500psi),然后加入格列吡嗪速释层,最终压片力设定为4000psi。

表1. 手动压片的固定剂量复方双层片的组成

固定剂量复方双层片	速释层重量的影响			填充剂和表面活性剂对速释层的影响			聚合物和填充剂用量对缓释层的影响			
	A	B	C	D	E	F	F'	G	H	I
配方										
材料	% W/W									
格列吡嗪速释层	格列吡嗪速释层保持不变									
格列吡嗪(5mg)	5.00	2.50	1.67	1.67	1.67	1.67			1.67	
十二烷基硫酸钠	--	--	--	1.00	1.00	1.00			1.00	
善捷	94.25	96.75	97.58	96.58	48.29	48.29			48.29	
微晶纤维素 PH102	--	--	--	--	--	48.29			48.29	
一水乳糖	--	--	--	--	48.29	--			--	
氧化铁红	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25			0.25	
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50			0.50	
<b>速释层合计</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>			<b>100.00</b>	
盐酸二甲双胍缓释层	盐酸二甲双胍缓释层保持不变									
盐酸二甲双胍直压颗粒*				53.00			53.00	53.00	53.00	53.00
美多秀™(METHOCEL™)K100M DC2				30.00			30.00	30.00	35.00	40.00
善捷™(StarTab®)				16.50			16.50	--	--	--
微晶纤维素 PH 102				--			--	16.50	11.50	6.50
硬脂酸镁				0.50			0.50	0.50	0.50	0.50
<b>缓释层合计</b>				<b>100.00</b>			<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>
<b>速释层重量 (mg)</b>	<b>100</b>	<b>200</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>
<b>缓释层重量 (mg)</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>	<b>1000</b>
<b>片剂总重</b>	<b>1100</b>	<b>1200</b>	<b>1300</b>		<b>1300</b>				<b>1300</b>	

配方F和F'完全一样; \*盐酸二甲双胍直压颗粒含药量约95%,添加量相当于每片500mg剂量

## 旋转式压片机双层片压片和薄膜包衣

根据优选配方(表2)的组成分别使用V型混合机将缓释层混合10分钟，速释层混合30分钟，然后加入硬脂酸镁(先通过60目筛)做为润滑剂再混合3分钟。在装有2个19x8.3mm 胶囊形B型冲的旋转式双层片压片机(Piccola, Riva公司)上，以15rpm的转速，2.5kN预压力和30kN的主压力进行压片。根据表3中所列出的工艺参数，使用两种不同的欧巴代®(Opadry®)全配方薄膜包衣系统(聚合物分别为HPMC和PVA)于打孔包衣锅(O'Hara Labcoat I)中对片剂进行包衣，增重3%。

表 2. 利用旋转式双层片压片机压片的固定剂量复方双层片配方组成

固定剂量复方双层片	配方	
材料	% w/w	mg/片
<b>格列吡嗪速释层</b>		
格列吡嗪	1.67	5.00
十二烷基硫酸钠	1.00	3.00
微晶纤维素 PH 102	48.29	144.87
善捷	48.29	144.88
蓝色素	0.25	0.75
硬脂酸镁	0.50	1.50
<b>速释层合计</b>	<b>100.00</b>	<b>300.00</b>
<b>盐酸二甲双胍缓释层</b>		
盐酸二甲双胍直压颗粒	53.00	530.00
美多秀 K100M DC2	30.00	300.00
微晶纤维素 PH 102	16.50	165.00
硬脂酸镁	0.50	5.00
<b>缓释层合计</b>	<b>100.00</b>	<b>1000.00</b>
<b>片剂总重</b>	<b>---</b>	<b>1300.00</b>

表 3. 包衣系统和参数

包衣系统	透明标准型欧巴代 HPMC配方	透明欧巴代II型85F PVA配方
固含量 (% w/w)	10	10
增重 (%w/w)	2	3
包衣锅转速 (rpm)	13	13
风量 (CFM)	154	138
雾化气压 (psi)	20	20
扇面气压 (psi)	20	20
喷液速率 (g/min)	10-11	7-8
进气温度 (°C)	70	60
排气温度 (°C)	42-43	39
产品温度 (°C)	36-37	33-35

## 溶出度

使用美国药典溶出度检测装置II(安捷伦公司)，100rpm转速，在37°C 1000mL的pH6.8磷酸盐缓冲液中进行盐酸二甲双胍缓释层溶出度测试，同时在37°C 500mL的pH6.8磷酸盐缓冲液中进行格列吡嗪速释层溶出度测试。然后分别在233nm波长和276nm波长采用分光光度法对盐酸二甲双胍和格列吡嗪溶出度进行分析。

## 结果

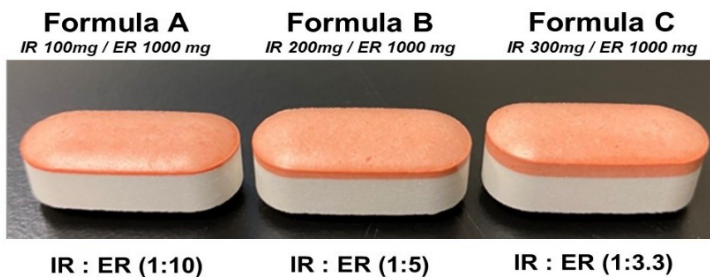
### 手动双层片压片的配方筛选研究

配方筛选研究通过分别固定盐酸二甲双胍缓释层和格列吡嗪速释层的组成来评估配方变量对盐酸二甲双胍或格列吡嗪释放的影响。

#### 速释层重量的影响

速释层总重量分别设定为100mg、200mg和300mg，而缓释层保持为1000mg不变。这代表速释层与缓释层的比例分别为1:10(配方A)，1:5(配方B)和1:3.3(配方C)(图1)。从中发现，配方C具有最理想的速释层厚度，并被选定用于进一步的配方试验。与配方A和B相比，尽管配方C的格列吡嗪释放曲线最高，但由于格列吡嗪的溶解性较差，三种配方的溶出曲线都非常低(图2A)。这表明格列吡嗪配方需要改进以提高溶出度。此外，配方A和B中盐酸二甲双胍缓释层的溶出度相似，而配方C溶出度稍低(图2B)。这一结果表明格列吡嗪速释层的重量和厚度可能影响盐酸二甲双胍缓释层的释放速率。

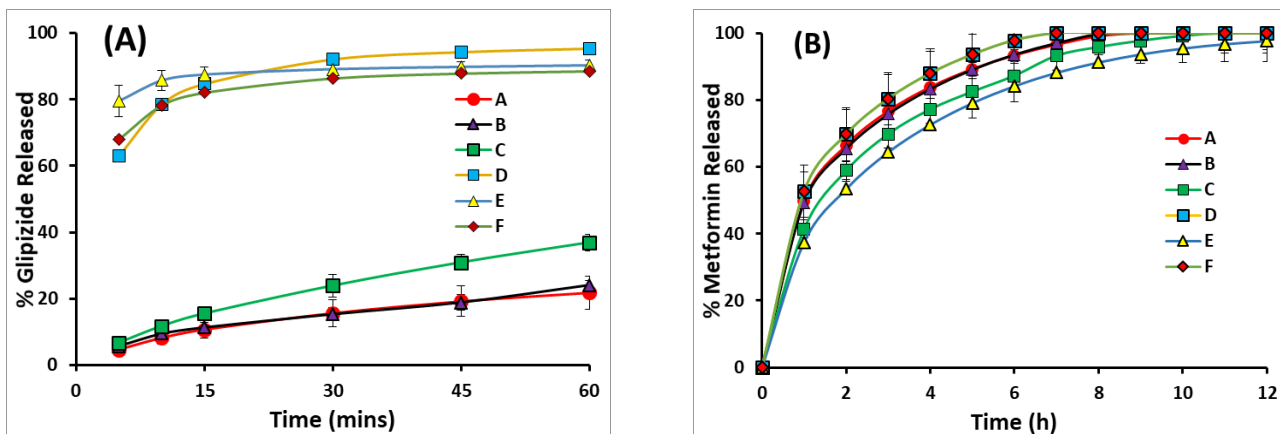
图 1. 具有不同速释层重量的格列吡嗪速释盐酸二甲双胍缓释固定剂量复方双层片



#### 速释层中填充剂和表面活性剂的影响

表面活性剂能够显著提高格列吡嗪的溶出度。配方D、E和F在45分钟时的药物释放>80%(图2A)，符合USP溶出度标准。盐酸二甲双胍的药物释放受到速释层中所使用的填充剂类型的影响显著。配方D和F的释放曲线相似，比配方E的释放更快(图2B)。所有盐酸二甲双胍释放曲线均不符合USP溶出度标准。

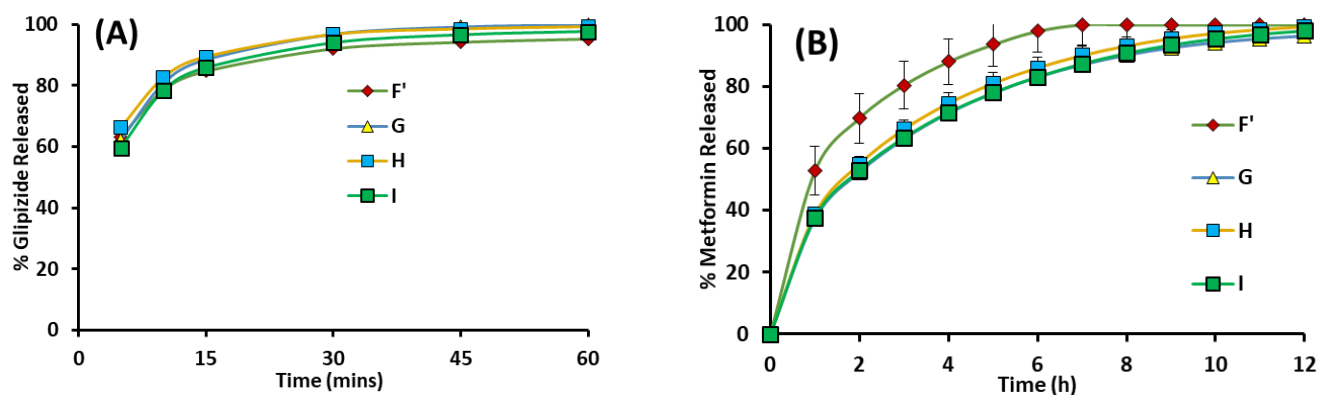
图2. 速释层配方变量对未包衣的固定剂量复方制剂配方中(A)格列吡嗪(B)盐酸二甲双胍释放曲线的影响



### 填充剂类型和聚合物含量对缓释层的影响

在这部分的研究中，格列吡嗪速释层组成保持不变，而改变缓释层组成。如图3A所示，缓释层中填充剂类型发生变化，随着美多秀K100M DC2的不断增加，格列吡嗪的释放曲线没有变化，配方在45分钟内释放大于80%的药物。但是，盐酸二甲双胍的缓释释放受到填充剂类型的影响。缓释层中加入微晶纤维素(配方G)则释放变慢，而缓释层中加入直压型淀粉善捷(配方F)则会加快药物释放(图3B)。此外，美多秀K100M DC2与作为填充剂的微晶纤维素组合时，美多秀K100M DC2用量的增加并未进一步减少药物释放。因此，配方G被选定用于旋转式压片机双层片压片工艺的配方。

图 3. 缓释层配方变化对手动压片机压制的未包衣固定剂量复方制剂中(A)格列吡嗪(B)盐酸二甲双胍释放曲线的影响



### 旋转式压片机双层片压片和薄膜包衣

所有配方混合物均表现出良好的可用于旋转式压片机压片的粉末流动性能(表4)。利用优选的配方，使用透明型包衣系统为片剂包衣，制备出光滑的、有光泽的无瑕疵的包衣片剂(图4)。双层片性质十分稳定，具有良好的硬度，低脆碎度(表5)，并且没有任何明显的缺陷，例如不均匀的界面分隔或颜色渗透。格列吡嗪速释释放曲线受到薄膜包衣的轻微影响(图5A)，但是所有片剂的药物释放在45分钟内均超过80%。薄膜包衣没有影响盐酸二甲双胍缓释层的释放曲线(图5B)。

表 4. 配方混合物的粉末性能

粉末性能	盐酸二甲双胍混合物	格列吡嗪混合物
堆积密度 (g/mL)	0.46	0.48
振实密度 (g/mL)	0.58	0.57
卡尔指数	20.0	16.2
豪斯纳比	1.25	1.19
干燥失重%	3.60	9.77

图 4. 利用旋转式双层片压片机制备的格列吡嗪速释盐酸二甲双胍缓释的固定剂量复方双层片

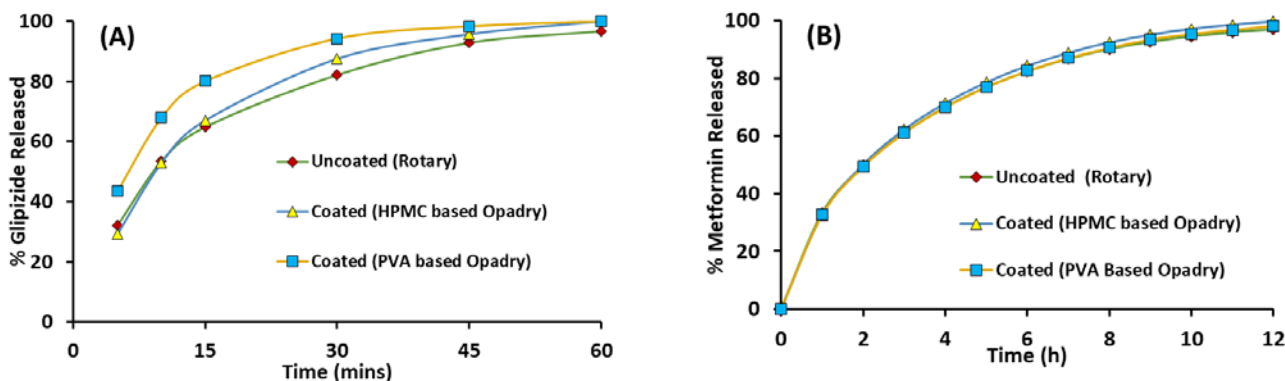


表 5: 盐酸二甲双胍缓释和格列吡嗪速释固定剂量复方双层片的物理性质

物理性质(N=10)	未包衣片	标准欧巴代透明型包衣片	欧巴代II 85F透明型包衣片
片剂重量(mg)	1293.6 ± 12.7	1321.4 ± 19.7	1341.8 ± 14.6
硬度(kP)	27.9 ± 1.3	45.0*	38.9 ± 1.3
厚度(mm)	8.51 ± 0.05	8.70 ± 0.04	8.80 ± 0.05
脆碎度, 300次循环(%)	0.23%^	0	0

\*超出硬度计的限度; ^脆碎度仪中300次循环没有任何顶裂或层裂。所有双层片均完好无损。

图5. 利用旋转式双层片压片机制片的未包衣和包衣的固定剂量复方制剂中(A)格列吡嗪和(B)盐酸二甲双胍的释放曲线



## 结论

成功研制出含有高剂量盐酸二甲双胍缓释层(500mg)和小剂量格列吡嗪速释层(5mg)的固定剂量复方双层片。混合物粉末在旋转式双层片压片机上具有良好的流动性和压缩性能。薄膜包衣的片剂能够进一步提高片剂的稳定性, 同时不会影响任何一种药物的释放曲线。格列吡嗪速释层在45分钟内药物释放超过80%, 而盐酸二甲双胍缓释层的药物释放始终保持一致。

UNIQUE TOGETHER



## Controlled Release Alliance

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

美多秀™(METHOCEL™)/ Avicel®/ DuPont™和DuPont 椭圆标识是杜邦公司注册商标。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.com)

北美  
**+1-215-699-7733**

欧洲/中东/非洲  
**+44-(0)-1322-293000**

拉丁美洲  
**+54-11-5556-7700**

印度  
**+91-832-6727373**

中国  
**+86-21-61982300**

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2020. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

\* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

AAPS\_2020\_Rane\_METH\_StarTab\_CN