

改善患者接受度的盐酸二甲双胍1000mg缓释制剂配方

M. Rane, V. Ambudkar, S. Damle, N. Tayade 和 A. Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

www.colorcon.com

CRS
海报重印 2019

引言

盐酸二甲双胍缓释制剂是通过长时间维持有效血药浓度来控制高血糖从而降低给药频次最成功和最流行的方法之一¹。1000mg剂量的盐酸二甲双胍缓释(ER)制剂通常具有较高的片重(1500mg)，这可能会影响患者服药的依从性。而降低片重后的片剂的大小能够改善患者接受度，提高生产效率以及降低成本。本项研究旨在研究使用直接压片的方式来制备盐酸二甲双胍1000mg缓释片，在降低片剂重量以及应用易吞咽型薄膜包衣提高吞咽度的同时，仍然能够获得理想的缓释曲线的可行性。

方法

根据表1中的配方，使用直接压片方式制备盐酸二甲双胍(1000mg)亲水凝胶缓释骨架片。利用ASTM#18目筛筛分直压规格盐酸二甲双胍(Compresso MF 95P, Granules India)。另外，利用ASTM#40目筛分别筛分直压规格其他成分，美多秀™(METHOCEL™)K100M DC2，美多秀K4M DC2和MCC(90μm)。将筛分的材料在双锥型混合机中混合10分钟，然后加入硬脂酸镁(先前利用ASTM 60#目筛筛分)再混合2分钟。在装有19×9mm椭圆弧形标准弧形冲模的旋转式压片机(Rimek, Mini Press II)上将最终混合物进行压片，目标片剂重量为1290mg。然后使用全打孔侧通风包衣机(Lab Coat, O'Hara)对骨架片进行控释膜(BM)包衣(表1)至9理论增重(WG)。期间对包衣片剂进行取样，并对其药物释放曲线进行评估。最后，应用2%WG的欧巴代®EZ(Opadry®EZ)透明型(BM+EZ透明型)薄膜包衣系统对控释膜包衣的片剂(9%WG)进行表层包衣。控释膜包衣和欧巴代EZ薄膜包衣的工艺参数如表2所示。

溶出度测试

在900mL的pH6.8磷酸盐缓冲液中，利用USP I(篮法)装置，在37℃，100rpm下，对盐酸二甲双胍缓释片进行测试。采用分光光度法在250nm波长分析药物释放。然后将释放度测试结果与USP 40专著检测标准#5进行比较。²

表1. 1000mg盐酸二甲双胍缓释片的组成

成分	%w/w	mg/片
亲水凝胶骨架片片芯		
盐酸二甲双胍, DC规格(颗粒)	81.60	1052.64
美多秀 K200M DC2(杜邦)	8.28	106.81
美多秀 K4M DC2(杜邦)	4.66	60.12
Avicel PH 102, MCC(杜邦)	4.96	63.98
硬脂酸镁(Ackros)	0.50	6.45
片芯重量	100.00	1290
控释膜 (BM) 包衣		
苏丽丝®(Surelease®) E-7-19040 (卡乐康)	6.75	87.07
欧巴代(卡乐康)	2.25	29.02
加纯水调整至10%w/w固含量	适量	
包衣后片剂的重量	109.00	1406.10

注释: 1052mg Compresso MF95P相当于1000mg盐酸二甲双胍(基于95%含量计算)。

表2. 控释膜(BM)和薄膜包衣工艺条件

工艺参数	BM包衣(苏丽丝+欧巴代致孔剂)	薄膜包衣(欧巴代 EZ 透明型)
包衣锅尺寸(英寸)	12	8.5
喷雾装置	970/& - 1S75, 1.2mm ABC喷嘴, (Schlick)	970/& - 1S75, 0.9mm ABC喷嘴, (Schlick)
分散体固含量(% w/w)	10	8
理论包衣增重(%)	3 - 9	2
包衣锅装量(kg)	0.7	0.3
包衣锅转速(rpm)	11-12	10
进气温度(°C)	56-59	58-62
扇面气压(psi)	20-25	18-20
风量(m³/hr)	125-150	90-110
雾化气压(psi)	20-25	18-20
喷枪到片床距离(cm)	8	5
产品温度(°C)	43-45	43-44
喷液速率(g/min)	5-6	1-2

结果

利用美多秀DC2直接压片

对于片剂重量较低的配方, 通常使用粉末形式的盐酸二甲双胍并采用湿法制粒工艺来制备。³ 然而, 在本项研究中, 使用的是直压规格的盐酸二甲双胍和羟丙甲纤维素(美多秀K4M DC2和K100M DC2)。加入润滑剂后的混合物显示出良好的粉末流动性(表3), 并且在旋转式压片机上使用重力喂料器也能够容易地流动, 同时片重, 硬度和厚度的变化很小(表4)。制得片芯的片重约为1290mg, 没有任何缺陷并具有一定的用于包衣的机械强度。由于API有较高的溶解度, 未进行控释包衣的盐酸二甲双胍片芯在药物释放初期会发生突释。(图1)

表3. 盐酸二甲双胍配方混合物的粉末特性

粉末特性	润滑后的混合物
堆积密度(g/mL)	0.55
实密度(g/mL)	0.69
可压性(%)	20.37
Hausner比	1.25
干燥失重(%)	2.95

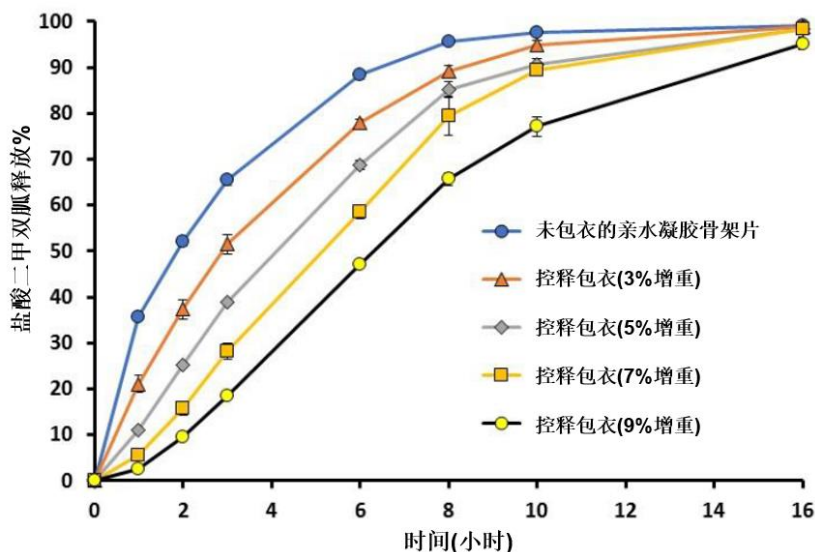
表4. 未包衣的盐酸二甲双胍缓释片芯的物理特性

物理特性	盐酸二甲双胍缓释片芯
片剂重量(mg, n=10)	1289.3±2.0
硬度(kP, n=6)	17.0±8.8
厚度(mm, n=10)	9.5±0.0
脆碎度	0.21%

应用苏丽丝进行控释膜包衣

先前的研究³结果表明含有高溶解度API的亲水凝胶骨架片的控释膜包衣可以成功地降低突释影响。本项研究中，同样对骨架片进行控释膜包衣，直至9%增重，控释包衣组成中含有25%w/w的致孔剂，能够灵活地调整药物释放曲线。较高的增重保证包衣膜厚度均匀一致，特别是在片剂边缘。图1显示的是骨架片的释放曲线，药物释放随着控释包衣增重的增加而减慢。控释包衣9%增重的包衣片剂符合USP专著中药物释放标准5的规定。

图1. 未包衣的和控释包衣的盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的药物释放曲线



应用欧巴代EZ进行易吞咽薄膜包衣

利用欧巴代EZ透明型薄膜包衣系统对控释包衣后的片剂进行表层包衣，提高其湿滑度和吞咽度。表层包衣不会影响片剂的释放(图3)，并且片剂表面圆滑有光泽，没有任何缺陷(图2)。欧巴代EZ表层包衣能够提供片剂较高的湿滑度，有助于片剂吞咽。⁴⁻⁵

图2. (A) 未包衣, (B) 控释包衣 (9%增重), (C)控释包衣+2%欧巴代EZ透明型包衣的盐酸二甲双胍片

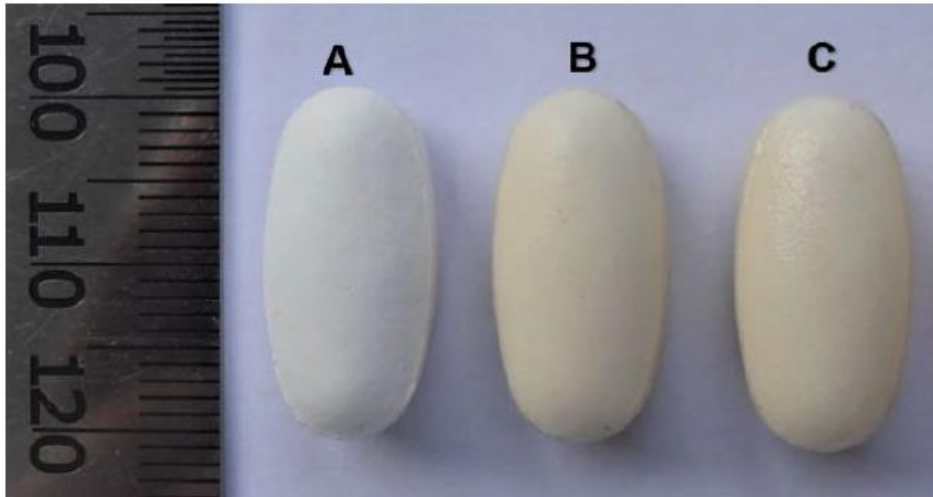
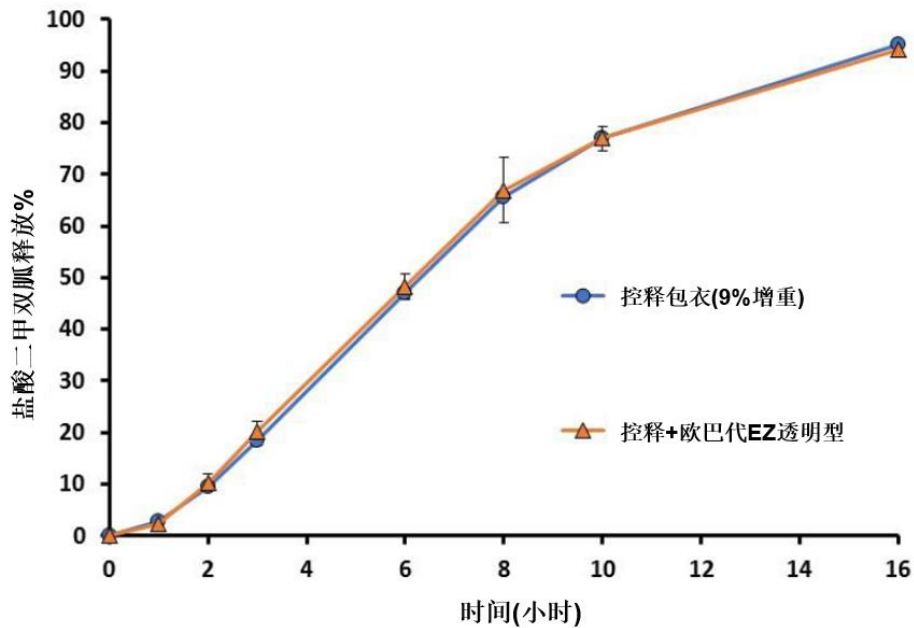


图3. 控释包衣+欧巴代EZ表层包衣的盐酸二甲双胍缓释片的释放曲线



结论

研究结果表明, 通过使用直压规格的药物和聚合物(美多秀DC2)以及控释膜包衣, 能够解决两大配方难题: 较差的粉末流动以及高可溶性药物在片重降低时产生的药物突释。同时, 降低片剂重量并将欧巴代EZ用作表层包衣能够共同改善患者接受度。

参考文献

1. Martin L., Rane M., Ambudkar V. and Rajabi-Siahboomi A. Approaches to reduce the weight of extended release tablets: metformin HCl, CRS 2017.
2. USP 40 monograph: metformin hydrochloride extended release tablets.
3. Rane M., Ambudkar V., Martin L., Tayade N., Damle S. and Rajabi-Siahboomi. Application of barrier membrane coating to reduce the weight of metformin HCl extended release tablets, CRS 2018.
4. Czarnocka J., Rajabi-Siahboomi A., To D., Teckoe J. and Batchelor H. The critical attributes of a film coating to make a tablet easy to swallow, AAPS 2018.
5. <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/immediate-release/opadry-ez> (accessed on 22MAY2019)

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。

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 · 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



© BPSI Holdings LLC, 2019. 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

* 美多秀™/METHOCEL™是杜邦公司的注册商标

CRS_2019_Rane_MetforminHCl_CHN