

高剂量二甲双胍缓释和低剂量格列美脲速释双层片的开发

Vaibhav Ambudkar¹, Shantanu Damle¹, Hemant Bankhede¹, Nitin Tayade¹, Prashant Thakker¹, Manish Rane, Ali Rajabi-Siahboomi²

¹Colorcon Asia Pvt. Limited, Verna, Goa, India

²Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS

海报重印 2021

简介

双层片包含两种或两种以上活性成分，能够将缓释和速释制剂组合成在一个制剂中，有助于提高患者依从性。然而，这种类型的配方设计面临粉末流动性、可压性和低剂量层的含量均匀度以及双层之间的粘附性等方面的技术挑战。本项研究旨在开发一种包含两种活性成分的双层片剂：缓释层中是高剂量水溶性药物盐酸二甲双胍，速释层中的模型药物是低剂量水不溶性药物格列美脲。通过将有色的速释层和部分水润颗粒的缓释层直接压片的方式生产双层片。然后对双层片的物理属性、含量均匀度以及药物释放曲线进行评估。

方法

对于双层片而言，盐酸二甲双胍(500mg)的缓释层采用部分制粒法将微晶纤维素(MCC)与适量的水分进行水合，帮助提高可压性，无需采用常规制粒技术。利用直接压片法制备低剂量格列美脲(1mg)的速释层。缓释层和速释层的组分如表1所示。

表1. 双层片的组分

成分	% w/w	mg/片
二甲双胍缓释层(部分水性制粒)		
盐酸二甲双胍	71.40	499.80
美多秀™(METHOCEL™) K100M Premium	23.30	163.10
MCC PH101	4.00	28.00
胶体二氧化硅	0.90	6.30
硬脂酸镁	0.40	2.80
缓释层合计	100.00	700.00
格列美脲速释层(直接压片)		
格列美脲	0.50	1.00
善捷®(StarTab®), 直压型淀粉	33.08	66.16
乳糖	65.67	131.34
氧化铁黄	0.50	1.00
硬脂酸镁	0.25	0.50
速释层合计	100.00	200.00
总片重	--	900.00

利用部分水性制粒制备缓释层：将足量的水(大约总批次大小的3%)加入MCC中，接着将润湿的MCC过18目标标准筛以获得一致粒度。然后将润湿的MCC(无需干燥)与二甲双胍、美多秀K100M和胶体二氧化硅进行混合。

利用直接压片制备速释层。首先将格列美脲和直压型淀粉善捷预先混合，然后过40目标准筛。同样，将乳糖和氧化铁黄过40目筛，然后和格列美脲混合物进行混合。

在V型混合器中分别将缓释和速释层组分混合10和20分钟，然后再用硬脂酸镁(预先通过60目筛)润滑2分钟。

双层片压片：在配备2个16.5x8mm胶囊形D型冲模的旋转式双层片压片机(Rimek Mini II DL, India)上进行压片。测试粉末混合物和被压片剂的物理属性。然后在有孔包衣锅(O'Hara Labcoat LCM)中，采用快速灵活的薄膜包衣系统欧巴代® QX(Opadry® QX)，按照推荐的工艺参数对片剂进行包衣，增重3%。

表2. 包衣工艺参数

参数	设定值
包衣锅直径(英寸)	8.5
喷嘴孔径(0.8mm)	0.8
批次大小(g)	300
固含量(%w/w)	30
进气温度(°C)	49 – 51
产品温度(°C)	39 – 41
排气温度(°C)	39 – 41
雾化气压(bar)	1.2
扇面气压(bar)	1.2
空气体积(m ³ /h)	115 – 120
喷雾率(g/min)	3 – 4
包衣锅转速(rpm)	12 – 15

利用USP装置II，在100rpm下测量未包衣和包衣的双层片的释放曲线，在1000mL pH6.8磷酸盐缓冲液中测定二甲双胍层。利用USP装置I，在37.0±0.5/1.0°C，900mL pH7.8含有10%十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲液中测定格列美脲层。然后分别利用分光光度法(233nm)和高效色谱法(228nm)对二甲双胍和格列美脲进行分析。

稳定性测试 — 包衣片剂包装在感应密封的带有旋盖的75cc高密度聚乙烯瓶中。然后在40°C/75%RH储存条件下，对包装在高密度聚乙烯瓶中的片剂进行3个月的稳定性评估。然后通过测试二甲双胍缓释层和格列美脲速释层的药物释放曲线来对包衣片剂的稳定性进行监测。

结果

研究显示，在旋转压片时，粉末混合物表现出十分理想的粉末流动性(表3)。压制出来的片剂十分稳固，具有良好的硬度(~24Kp)、低脆碎度(100转下仅为0.14%)，而且双层片的两层之间能够良好的粘附在一起(表4)。

表3. 粉末混合物的物理属性

参数	二甲双胍混合物	格列美脲混合物
堆积密度(g/ml)	0.47	0.58
振实密度(g/ml)	0.64	0.71
可压性指数(%)	26.4	18.61
豪斯纳比	1.36	1.23
干燥失重(%)	3.70	7.47

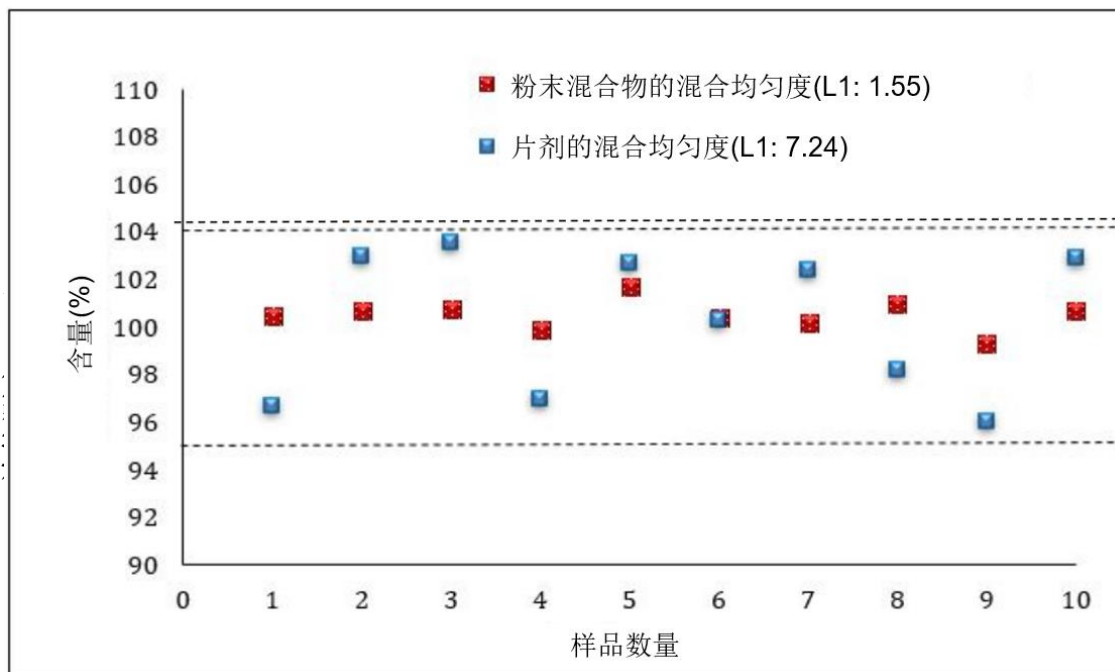
表 4. 双层片的物理属性

参数	测试结果
片剂重量差异(mg)	900.0 ± 5.6
长度(mm)	16.5
宽度(mm)	8.0
硬度(kP)	24.3 ± 1.4
100 转下的脆碎度(%)	0.14
200 转下的脆碎度(%)	0.63

相比于湿法制粒工艺，部分制粒技术有多个优点，包括通过消除粘合剂减少总片重，减少制粒时间，因为没有额外干燥湿颗粒的步骤。水量(相当于大约~3%的总批次大小)足以保持总体干燥失重接近4%，从而使得混合物具有良好的流动性和可压性(片剂硬度：~24Kp)。作为二甲双胍缓释层中的一种速率控制聚合物，美多秀 K100M能够获得一致的药物释放曲线。

善捷具有独特的颗粒形态和出色的流动特性，能够帮助改善小剂量药物格列美脲的分布。通常，对于这类小剂量药物，可能需要制粒来获得良好的含量均匀度。当L1阶段的目标标准可接受值(AV)小于15时，结果显示粉末混合物的接受值非常有希望达到1.55，片剂则为7.55，这表明低剂量药物的混合均匀度和片剂含量均匀度十分理想(图1)。粉末混合物的平均含量为100.5%，片剂的平均含量为100.3%。

图1：粉末混合物和片剂的格列美脲速释层的混合均匀度



善捷有助于促进速释层的崩解，而配方中存在乳糖有助于提高低剂量药物格列美脲的溶出度；速释层在10分钟内有>75%的药物释放，欧巴代QX包衣的片剂展示出光滑的表面和优雅的外观。见(图2)。薄膜包衣的双层片进一步提高了片剂硬度，降低了脆碎度。二甲双胍缓释和格列美脲速释(图3A和3B)的释放曲线始终不受包衣工艺的影响(相似因子 f_2 值分别为~90和~66)。

图2：二甲双胍缓释/格列美脲速释双层片

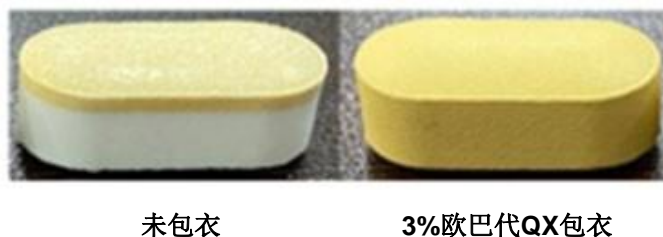
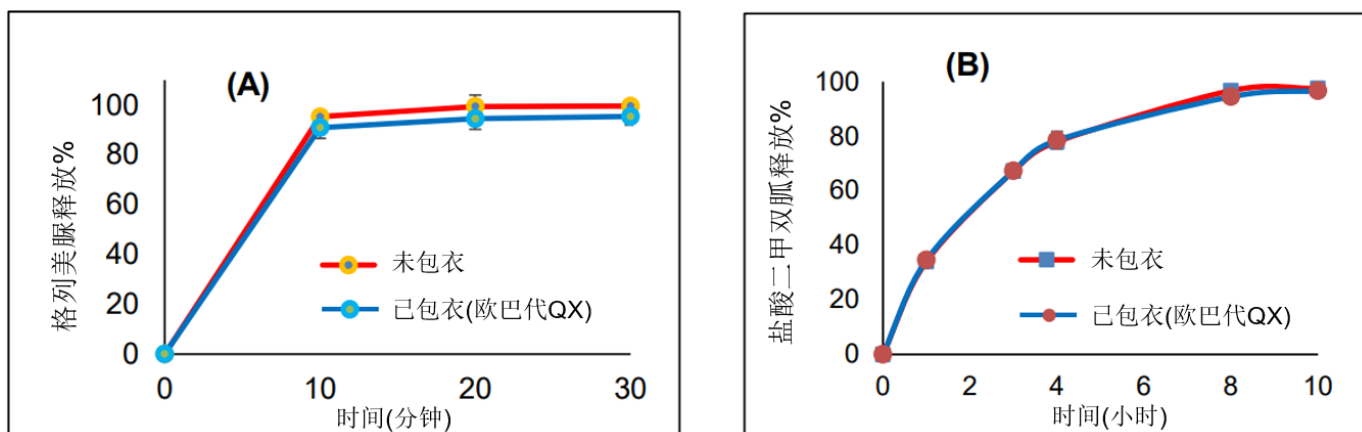


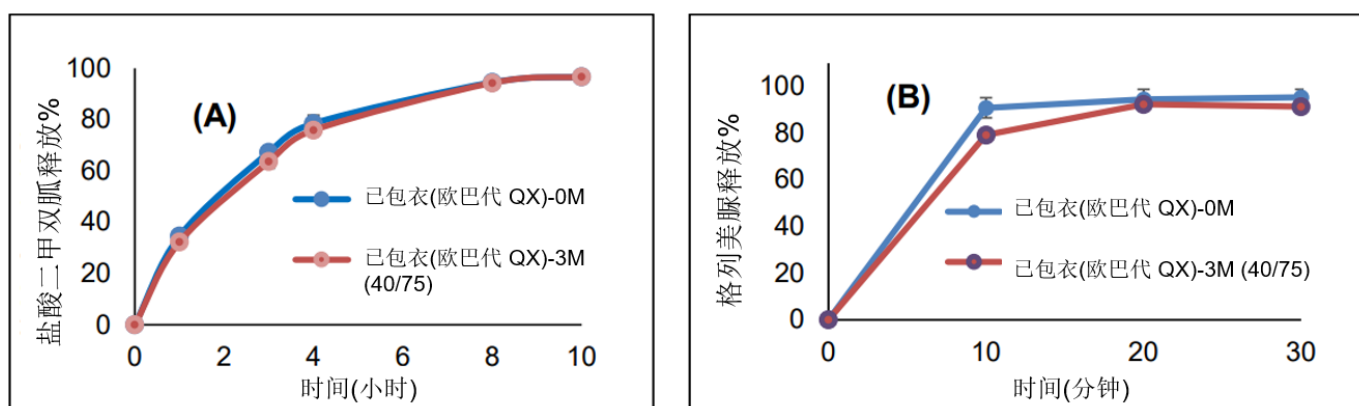
图3: 未包衣和包衣双层片(A)速释格列美脲和(B)缓释盐酸二甲双胍的释放曲线



稳定性测试

3个月的加速稳定性研究结果显示，二甲双胍缓释和格列美脲速释层的药物释放曲线没有发生明显变化(图4a和4b)，这证实最终剂型在加速条件下十分稳定。

图4: 40°C/75% RH下储存的包衣的双层片(A)缓释盐酸二甲双胍和(B)速释格列美脲的释放曲线



结论

现已成功开发出利用欧巴代QX进行包衣的、具有理想物理属性和释放曲线的双层片。采用部分制粒技术成功制备二甲双胍缓释层，而低剂量格列美脲速释层采用直接压片配方制备，展现出良好的混合均匀度。缓释层和速释层的粉末混合物在旋转式双层压片机上展现出良好的流动性和可压性。片剂同样展现出良好的硬度和低脆碎度，没有分层，而且低剂量药物格列美脲还展现出良好的含量均匀度。薄膜包衣提高了片剂的整体稳定性，而且不会影响两种药物的释放曲线。超过75%的格列美脲在10分钟内释放，超过90%的二甲双胍在8小时内释放，与预期的缓释曲线相一致，而且配方在加速储存条件下储存的3个月的时间内，上述所有质量属性均保持稳定。

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, 2021. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

* 美多秀™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

AAPS_2021_Damle_Bilayer_CN