

直压法制备羟丙甲纤维素盐酸二甲双胍 500mg 缓释片的研究

摘要

盐酸二甲双胍缓释制剂以其固有的差可压性、高剂量和高水溶性为成型带来巨大挑战。本实验旨在考察使用直压法制备其羟丙甲纤维素缓释骨架片的可能性。

前言

制药工业对缓释口服给药系统的兴趣与日俱增。他们对高剂量药物的处方设计也充满兴趣，特别是高水溶性的活性药物。

盐酸二甲双胍是抗糖尿病药，用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病[1]。与速释制剂相比，盐酸二甲双胍缓释制剂的主要优势是血药浓度稳定。这样就可能避免使用速释剂会带来人们不想要的药物浓度的峰谷现象。

羟丙甲纤维素在缓释片中的应用已被广泛研究[2]。当与水性溶剂接触时，羟丙甲纤维素迅速水合，并在片子周围形成凝胶屏障层。药物从羟丙甲纤维素骨架片中释放的速率取决于很多因素，例如：聚合物的类型、药物、聚合物/药物的比例、药物和聚合物的粒度以及处方中使用的填充剂的类型和数量。

盐酸二甲双胍可压性差且水溶性高。直压法简单、步骤少、成本低且开发时间短，在工业应用中比湿法造粒更具优势。本课题即研究了直压法制备 HPMC 盐酸二甲双胍（500mg）缓释片。

实验方法

表 1 显示所有研究处方中均含有：50%盐酸二甲双胍(Ferico Labs)，0.5%微粉硅胶(Aerosil* 200)和 0.5% 硬脂酸镁(Peter Greven)。使用两个级别羟丙甲纤维素美多秀* K4M CR 和美多秀 K100M CR 作为骨架材料，浓度分别为 30%或 35%。

微晶纤维素(MCC, Avicel* PH102)作为水不溶性填充剂，浓度为 14 或 19%。微晶纤维素和微粉硅胶均过 500um 筛。除硬脂酸镁外的所有成分经 Turbula 搅拌机混和 5 分钟。然后加入硬脂酸镁，再混和 2 分钟。

以上所示均为重量百分含量。

表 1 盐酸二甲双胍（500mg）缓释片的处方

材料	浓度 (% w/w)		
	1	2	3
二甲双胍	50.0	50.0	50.0
美多秀 K4M CR	30.0		
美多秀 K100M CR		30.0	35.0
微晶纤维素	19.0	19.0	14.0
微粉硅胶	0.50	0.50	0.50
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50

使用 7×18mm 胶囊型冲模，采用 Piccola 十冲旋转压片机压制片重为 1000mg 的片子，其所要达到的硬度为 20kp，并测定片子的出片力、片重、硬度和脆碎度。

表 1 比较了骨架片与市售缓释二甲双胍片剂—二甲双胍* (500mg) XR (Bristol-Myers Squibb)。

使用符合美国药典 (UPS) 规定的带有沉降篮的溶出度仪(Vankel)测定药物的释放，采用第 II 法 (浆法)，溶出介质为 1000ml 的纯水(37±1°C)，转速为 100rpm。选用带有 0.1mm 流通池的双波长分光光度计(Agilent) 检测盐酸二甲双胍的含量，检测波长为 233nm。

结果和讨论

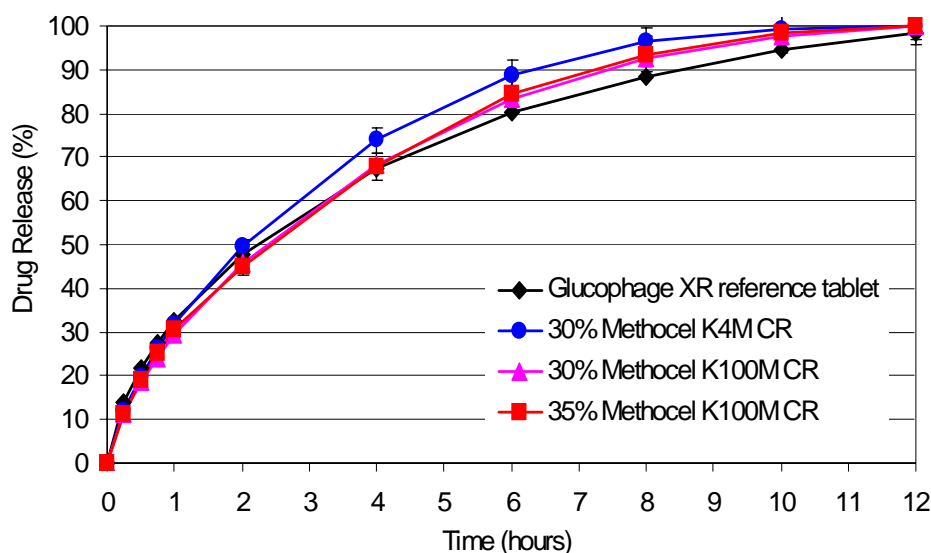
卡氏指数较低表示研究用的所有处方均表现出优良的粉末流动性，这也得出较低的片重差异 (表 2)。所有片芯的出片力均相对较低表示粉末混合物充分润滑。片芯硬度约为 20-21kp，脆碎度较低 (0.15% 或更低)。

图 1 显示三种实验处方和对照品格华止 (500mg) XR 的药物释放。四种药物的释放曲线相似。

表 2 - 生产和片芯参数

处方	格华止	1	2	3
卡氏指数 (%)	N/A	18	18	22
预压力 (kN)	N/A	2.0±0.1	1.9±0.1	2.8±0.1
压片压力 (kN)	N/A	27.7±1.9	19.6±1.3	20.4±0.8
出片力 (N)	N/A	312±45	277±33	270±12
片重 (mg)	1021±5	998±16	1014±8	1014±8
片重差异 (%)	0.50	1.56	0.74	0.82
硬度 (kp)	18.7±1.2	21.3±1.5	20.8±1.5	20.1±1.6
脆碎度 (%)	0.01	0.15	<0.01	0.15

图 1 - 盐酸二甲双胍的溶出特性



骨架片中羟丙基甲基纤维素的分子量及其粘度，是决定药物释放特性的重要因素。通常认为使用较高粘度的羟丙基甲基纤维素的药片中药物的释放速率较慢。然而，本研究发现含有 30%美多秀 K4M CR 或 30%美多秀 K100M CR 的二甲双胍片剂的药物释放速率相似，尽管聚合物分子量不同。

另一些文献[3, 4, 5]有相同的报告，含有美多秀 K4M、K15M 或 K100M 的高水溶性片剂的药物释放没有显著差别。这些配方中药物释放的机制主要受扩散的控制，由于药物的水溶性极高，聚合物的粘度等级并不能明显影响扩散速率。然而，如果考虑到这些系统的体内性质，侵蚀速率同样变得重要（与溶出试验条件比较），因此，高粘度等级可产生更为稳定的配方。

一般而言，处方中较高的羟丙基甲基纤维素含量或较高的粘度等级可获得较低的释放速率。这主要是由于在片剂表面达到解聚浓度所需的时间较长，这又对应于更大的表面溶蚀阻力。这种现象在胃肠道更为明显，这些部位对骨架片的已水合表面磨损更大。这是因为药物释放不只依赖于水合聚合物中活性成分的扩散，也依赖于聚合物溶蚀形成的较薄的水合凝胶层，也就是药物释放较短的扩散路径。

总之，含有 30%美多秀 K100MCR 的配方 2 表现出理想的释放特性（与格华止 XR 相似），且具有较好的粉末流动性、最低的压片压力 (19.6 kN)、0.74%的片重差异和不超过 0.01%的脆碎度。

结论

使用羟丙甲纤维素(美多秀 K100MCR)，采用直压法制备了稳定的盐酸二甲双胍（500mg）缓释骨架片。处方中含有 30%w/w 的控释聚合物，使其药物释放特性与格华止片(500mg)相似。

参考文献

1. Dunn C.J. and Peters D.H., Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus in *Drugs*. 1995, 49, 5, 721-749, NEW ZEALAND
2. Rajabi-Siahboomi A.R., Jordan M.P., Slow release HPMC matrix systems. *Eur. Pharm. Rev.*, 5 (2000) 21-23.
3. Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E., Formulation of sustained-release promethazine hydrochloride tablets using HPMC matrices, *Int. J. Pharm.*, 24 (1985) 327-338.
4. Bonderoni M.C., Caramella C., Sangalli M.E., Conte U., Hernandez R.M., Pedraz J.L., Rheological Behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices, *J. Contr. Rel.*, 18 (1992) 205-212.
5. Franz R.M., Systma J.A., Smith B.P., Lucisano L.J., In vitro evaluation of a mixed polymeric sustained release matrix using response surface methodology, *J. Contr. Rel.*, 5 (1987) 159-172.

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美

+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲

+44-(0)-1322-293000

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2010. 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 实公司所有

ads_METHOCEL_Metformin_HCL_CHN_03_2010