

利用控释膜包衣减轻盐酸二甲双胍缓释片剂片重

M. Rane, V. Ambudkar, L. Martin, N. Tayade, D. Damle and A. Rajabi-Siahboomi

Colorcon, Inc.

CRS
海报重印 2018

简介

亲水骨架片是口服缓释(ER)给药系统中应用最广泛的技术之一，能够提供稳健的配方以及快捷的片剂生产。对于大剂量、高可溶性药物而言，通常需要高浓度聚合物来实现缓释；但是这样会导致片剂尺寸较大，可能会影响患者的接受度和依从性。举例而言，大剂量(1000mg)的盐酸二甲双胍(HCl)缓释配方，可能会导致最终片剂片重显著提高(1500mg)。当然，降低片剂的尺寸能够改善患者依从性，提高生产率，以及降低成本。然而，降低缓释配方片剂尺寸的同时，是否能够获得相似的药物释放曲线以及保持配方粉末的流动性和可压性，可能存在一定的挑战。本项研究旨在探讨利用控释膜包衣方法来帮助降低盐酸二甲双胍缓释片剂的片重和尺寸。

方法

根据表 1 所示配方，利用高剪切湿法制粒(HSWG)，制备盐酸二甲双胍(1000mg)亲水凝胶缓释骨架片。首先，在配置 19 x 9 mm 圆弧形标准冲模的单冲旋转式压片机(Rimek, Mini Press II)上，压制添加润滑剂后的混合物，目标重量为 1290mg。然后，使用全自动有孔包衣机(Lab Coat, O'Hara⁴)，应用含有苏丽丝[®](Surelease[®]，乙基纤维素水分散体 B 型)以及欧巴代[®](Opadry[®]，全配方薄膜包衣系统)(表 1)的控释膜(BM)包衣系统进行片剂包衣，理论增重 3 至 8%(表 1)。

释放度检测

首先，在 900mL 的 37°C 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲剂中，利用美国药典装置 USP I(篮法)，在 100rpm 转速下，进行盐酸二甲双胍缓释片剂的释放度检测。然后，在 250nm 波长，采用分光光度法分析药物释放。最后，将释放度检测结果与美国药典(USP 40)专著中检测标准 5(表 2)进行比较²。

溶胀和溶蚀试验

在 900mL 的 37°C 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲剂中，利用美国药典 USP II 装置，在 100rpm 转速下，进行溶胀试验(%湿样增重)和溶蚀试验(%干样失重)。首先，将不同包衣增重的片剂放置在各个容器中，然后在规定的时间内取出。随后吸干多余的水分，称重，然后在 60°C 的烘箱中烘干直至获得恒重。最后，运用如下方程式计算溶胀值和溶蚀值³。

$$\text{溶胀}(\% \text{增重}) = \frac{[\text{湿重} - \text{原重}]}{\text{原重}} \times 100$$

$$\text{溶蚀}(\% \text{失重}) = \frac{[\text{原重} - \text{剩余干重}]}{\text{原重}} \times 100$$

表 1. 盐酸二甲双胍缓释片剂的配方组成

成分	%w/w
亲水骨架片片芯	
颗粒内	
盐酸二甲双胍	77.53
美多秀™(METHOCEL™)K200M Premium	6.47
美多秀 K4M Premium	6.47
PVP K30	2.53
纯化水*	O.S.
颗粒外	
微晶纤维素[100µm]	6.50
硬脂酸镁	0.50
片芯重量	100.00
控释膜(BM)包衣**	
苏丽丝 E-7-19040	7.5
欧巴代 03b59002	2.5
纯化水*制备 10%w/w 固含量	O.S.

注：*最终产品不会存在，**控释膜包衣包含苏丽丝：欧巴代；干重比例为 75:25

表 2. 盐酸二甲双胍缓释片剂释放度检测标准 5

时间(h)	释放度检查标准 (%)
2	≤30
8	60-85
16	≥90

结果

现已研发出尺寸降低的盐酸二甲双胍(1000mg 剂量)缓释片剂，其最终片重大约为 1300mg。研究发现，未包衣的盐酸二甲双胍片芯观察到突释现象，而控释膜包衣的片剂则显现出良好的释放曲线，这与先前的研究结果相似⁴⁻⁶。相比于未包衣片剂，随着控释膜包衣增重的提高，包衣片剂的释放度，片剂溶胀以及溶蚀现象明显减少。控释膜包衣的盐酸二甲双胍缓释片剂在不同增重下的释放曲线如图 1 所示。5-6%增重(w/w)的片剂符合 USP 专著释放度检测标准 5 的规定(表 3)。与控释膜包衣的片剂相比，未包衣片剂溶胀十分迅速，如图 2 所示。控释膜包衣增重不断提高的片剂，溶胀则十分缓慢；然而，控释膜包衣增重超过 6%，则不会改变溶胀特性(图 3a)。在不同的时间点，在片剂的溶蚀现象中能够观察到类似的趋势，图 3b 所示为未包衣片剂和控释膜包衣骨架片的溶蚀特性。控释膜包衣的亲水凝胶骨架片⁵通过第六小时的研究发现，包衣仍保持在片剂表面以及腹部周围。

图 1. 盐酸二甲双胍从亲水凝胶骨架片中的释放曲线

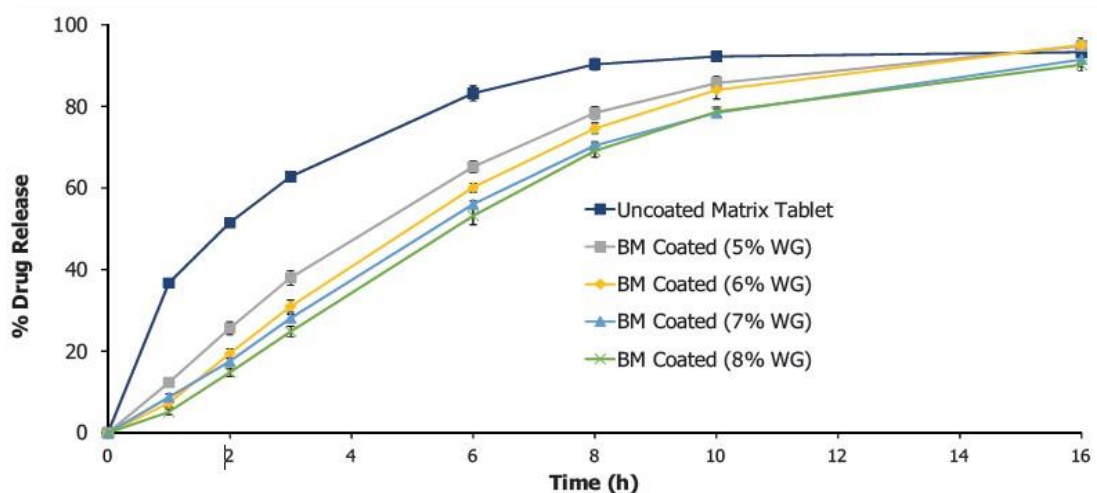


表 3. 按照美国药典盐酸二甲双胍缓释片剂专著#5 释放度检测标准应用控释膜包衣²

配方	控释膜增重(%)	片芯重量 (mg)	符合美国药典盐酸二甲双胍缓释片剂释放度检测标准 5
未包衣的骨架片	0	1290	否
控释膜包衣的片剂	5	1345	是
控释膜包衣的片剂	6	1367	是
控释膜包衣的片剂	7	1380	是
控释膜包衣的片剂	8	1393	是

图 2. 未包衣的和控释膜包衣的 1000mg 的盐酸二甲双胍缓释片剂的溶胀和溶蚀

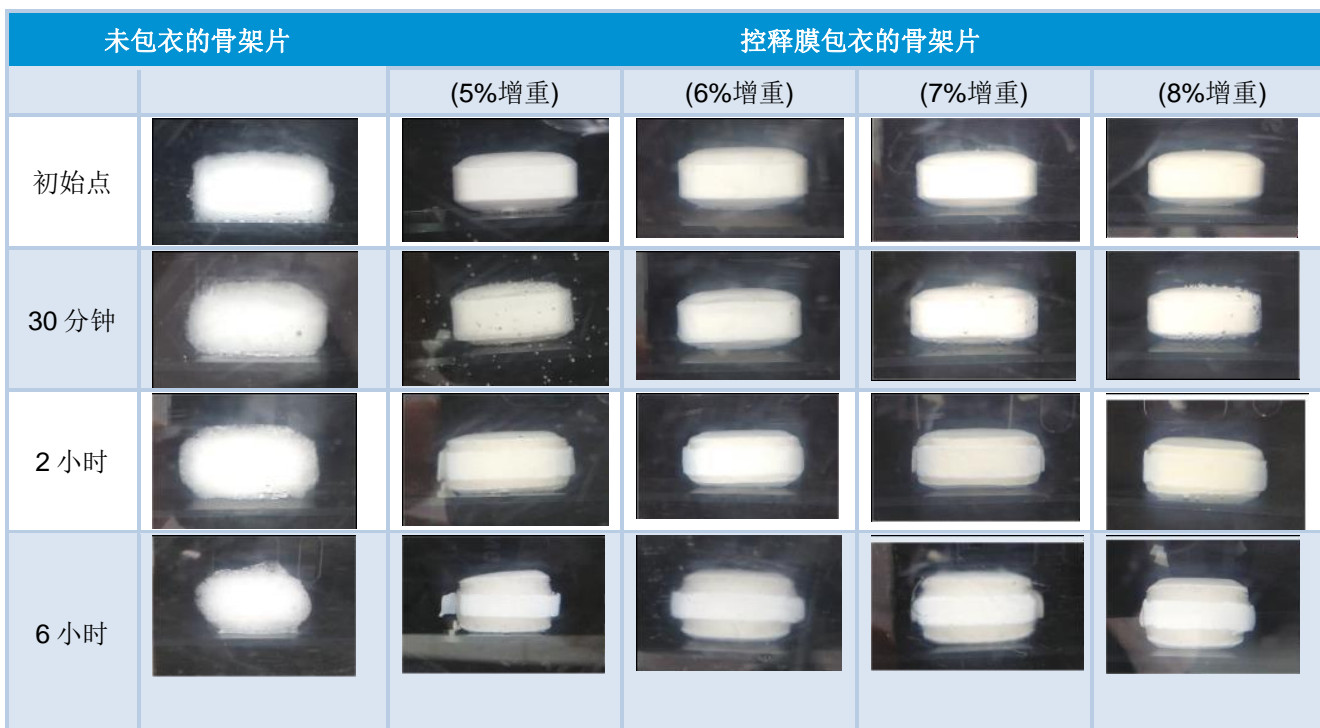


图 3a. 溶胀(%增重)

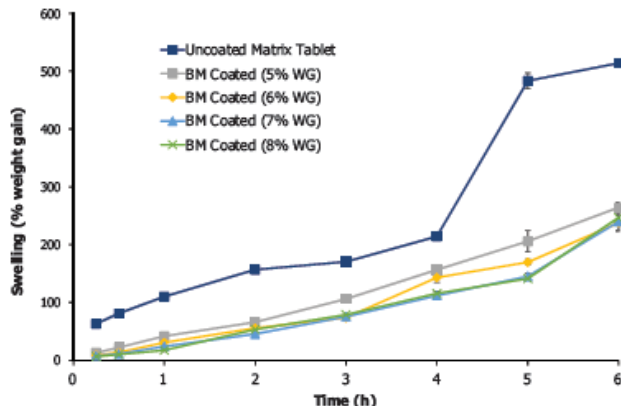
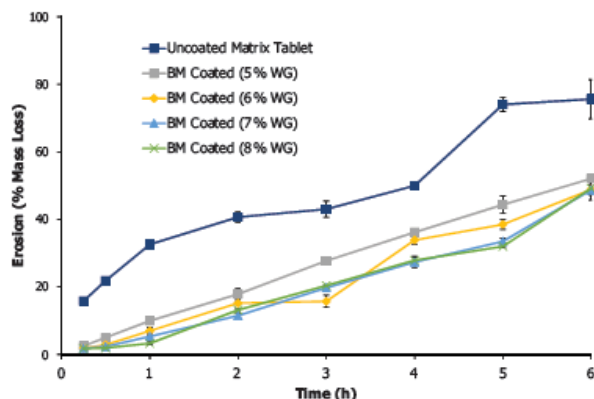


图 3b. 溶蚀(%失重)



结论

通过利用水不溶性控释膜包衣系统包衣的骨架片芯，减轻 1000mg 的盐酸二甲双胍缓释片剂的总体片重是切实可行的。同时，控释膜包衣增重 5-8%的骨架片符合美国药典(USP40)关于盐酸二甲双胍缓释骨架片(1000mg 剂量)的专著中的释放度检测标准 5 的规定。

参考文献

1. Rane M., Parmar J. And Rajabi-Siahboomi A. Hydrophilic matrices for oral extended release: influence of fillers on drug release from HPMC matrices. *Pharma Times*, 42(4), 2010, 41-45
2. USP 40 monograph: metformin hydrochloride extended release tablets.
3. Todd P. G., L'Hote-Gaston J. And Sheick M. Comparison of swelling, erosion and gel strength of polyethylene oxide and hypromellose, AAPS 2008.
4. Martin L., Rane, Rane M., Ambudkar V. And Rajabi-Siahboomi A. Approaches to reduce the weight of extended release tablets: metformin HCl, CRS 2017.
5. Mehta S., Missaghi S., Tiwari S. And A. Rajabi-Siahboomi. Application of ethylcellulose coating to hydrophilic matrices: a strategy to modulate drug release profile and reduce drug release variability. *AAPS PharmaSciTech*, 15(5), 2014, 1049-1059.
6. Klein S., Seeger N., Mehta R., Missaghu S., Grybos R. And Rajabi-Siahboomi. Robustness of barrier membrane coated metoprolol tartrate matrix tablets: drug release evaluation under physiologically relevant in vitro conditions. *IJP*, 543, 2018, 368-37.

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, 2018. 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™系陶氏化学公司(DOW)的商标

CRS_2018_Rane_BM_SURE_METH_CHN