

薄膜包衣和存储条件对盐酸二甲双胍 500mg羟丙甲纤维素骨架缓释剂的影响

摘要

本试验旨在研究三种不同的薄膜包衣系统在不同的存储条件下放置12个月对盐酸二甲双胍500mg羟丙甲纤维素骨架缓释剂的影响。

引言

制药公司对缓释口服释药系统的兴趣与日俱增。他们对高药物含量的剂型配方设计也充满兴趣，特别是高水溶性的活性物。

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]。与速释剂相比，盐酸二甲双胍缓释剂的主要优势是更能稳定地维持血浆中活性成分的浓度。因此，可能避免应用速释剂会遇到的不利的药物浓度的高峰和低谷现象，药物在这种波动起伏的情况下会影响对疾病的控制能力。对盐酸二甲双胍500mg羟丙甲纤维素骨架缓释剂配方的开发研究以前未曾报道^[2]。稳定的片剂可采用直接压力工艺生产，其中质量分数30%的聚合物的添加导致其药物释放曲线与Glucophage® XR的释放曲线具有统计相似性。

全球范围内生产的片剂中很大一部分均采用薄膜包衣，这是基于多种原因，包括审美学、掩盖味道或气味、提高片剂机械强度、改善片剂的吞咽性能和/或保护药物不受环境的影响(如：湿度、光照、空气)等。因此，羟丙甲纤维素骨架片的薄膜包衣及其对药物性能的改善在文献中报道较少就有点出人意料^[3]。然而，本文对3种水性薄膜包衣系统对盐酸二甲双胍缓释羟丙甲纤维素(HPMC)骨架片在两种不同ICH法规规定的条件下存储12个月的药物性能和稳定性进行了研究。

试验方法

片剂配方中含有质量分数为50.0%的盐酸二甲双胍(Ferico实验室)，19.0%的微晶纤维素(MCC)，0.5%的发烟二氧化硅(Aerosil®200, Degussa公司)和0.5%的硬脂酸镁(皮特-格莱汶公司)。在配方中，药用级羟丙甲纤维素美多秀™, K100M CR, IFF作为骨架材料使用，其质量分数为30.05%。微晶纤维素(MCC)和发烟二氧化硅在使用前通过500目筛筛分。除硬脂酸镁外，所有的成分均在Turbula混合器中混合5分钟。然后加入硬脂酸镁与配方一起再混合搅拌2分钟。

片剂的目标重量为1000毫克，目标破断力为20千帕。片剂生产采用10冲旋转式压片机(Piccola, Riva公司)，配有7×18毫米的冲头。骨架产品的包衣在一38厘米有侧通风口的包衣锅(Labcoat II-X, O'Hara)中进行，包衣采用带有3个卡乐康速释薄膜包衣系统的Schlick喷雾枪：

- 欧巴代® II(Opadry®II) (标准) 重量增加达 4%，
- 欧巴代 II (85 系列) 重量增加达 4%，
- 欧巴代 tm 重量增加达5%。

本研究采用的包衣参数如表1所示。

表 1 包衣参数

欧巴代 II (标准)	欧巴代 II (85 系列)	欧巴代 tm	
入风温度 (°C)	55	55	55
排风温度(°C)	41	42	42
床床温度 (°C)	42	42	42
喷液速率 (克/分钟)	15	14	14
雾化压力(巴)	2.0	2.0	2.0
鼓风机压力(巴)	1.5	1.5	1.5
包衣锅转速 (转/分钟)	18	18	18
气流量 (m ³ /h)	250	250	250

无包衣和有包衣的片剂样品分别存放在30°C/相对湿度65%和40°C/相对湿度75%的Securitainer®聚丙烯广口瓶(Jaycare公司)中12个月。在存放1、3、6和12个月，分别测定片剂重量、机械强度和药物释放量。

溶解性试验在美国药典规定的相应水浴(Sotax公司)和配有沉降环的溶出仪中，II法(桨法)进行，试验采用1000毫升净化水(37±1°C)，转速为100转/分钟。盐酸二甲双胍的含量可采用配备0.1毫米的配套石英比色槽的双光束分光光度计(Perkin Elme公司)在波长为233纳米下测定。

结果和讨论

对盐酸二甲双胍羟丙甲纤维素骨架片的重量变化小(低于 0.1%)，机械强度高(19.9±2.2 千帕)。三种包衣薄膜均能使片剂的破断力值增加(图 1)，但药物释放曲线没有明显变化(图 2)。存储 1、3、6 和 12 个月之后，盐酸二甲双胍的溶解速率在所有情况下都没有发生变化(图 3-6)。

图1. 片剂破断力

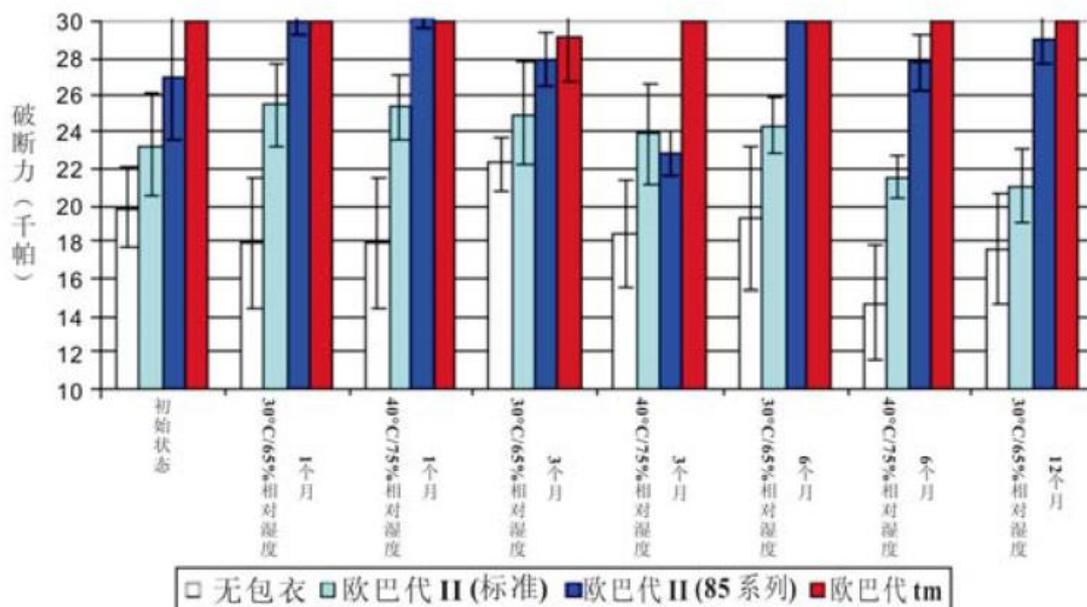


图2. 无包衣和有包衣片剂的药物溶解—初始值

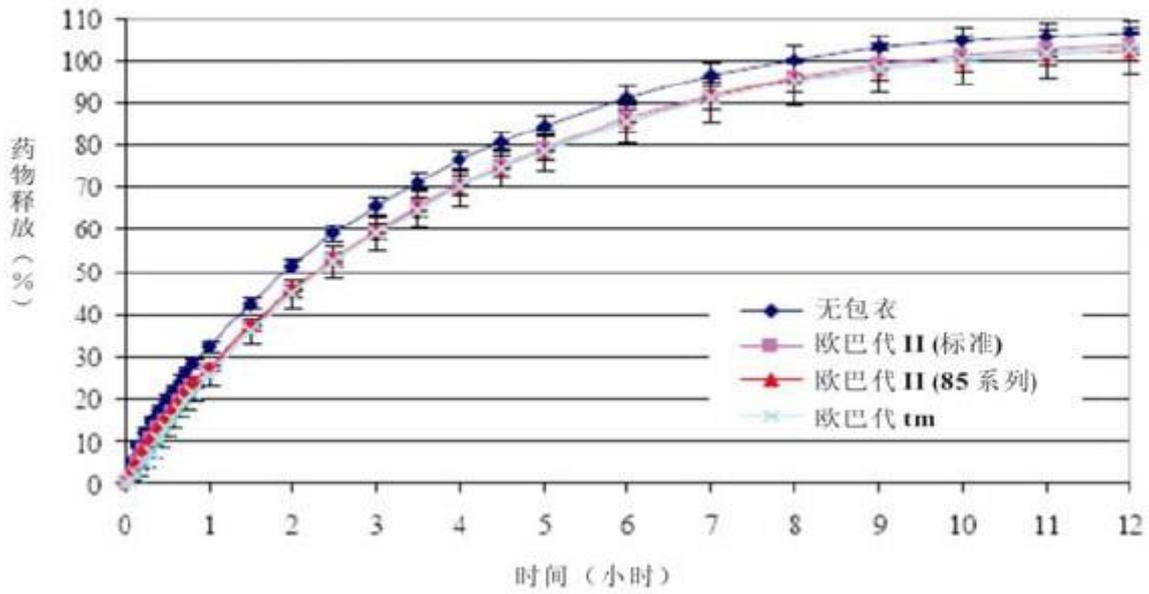


图3. 存储后的无包衣片剂的药物溶解

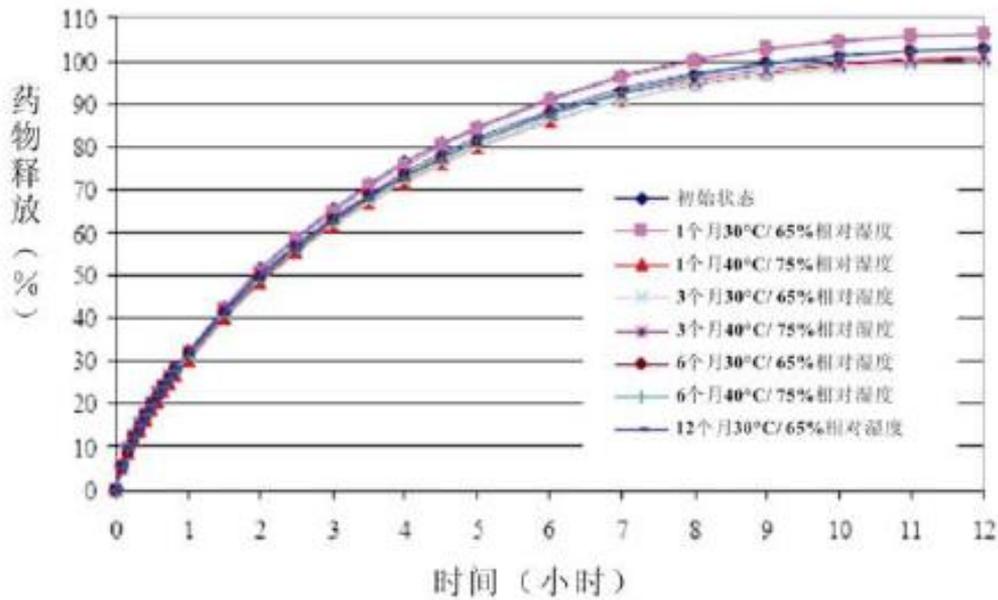


图4. 存储后有包衣欧巴代 II (标准)片剂的药物溶解

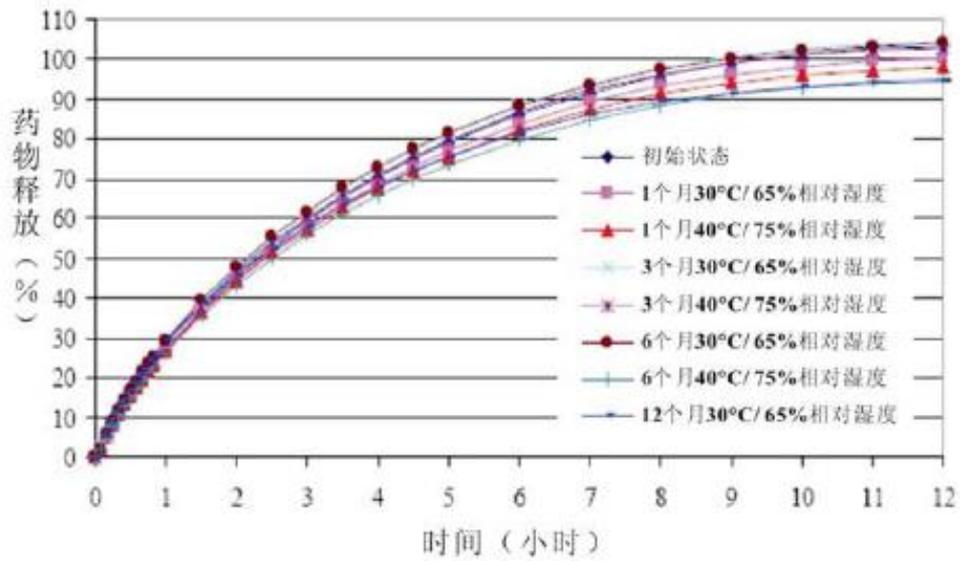


图5. 存储后有包衣欧巴代 II (85 系列)片剂的药物溶解

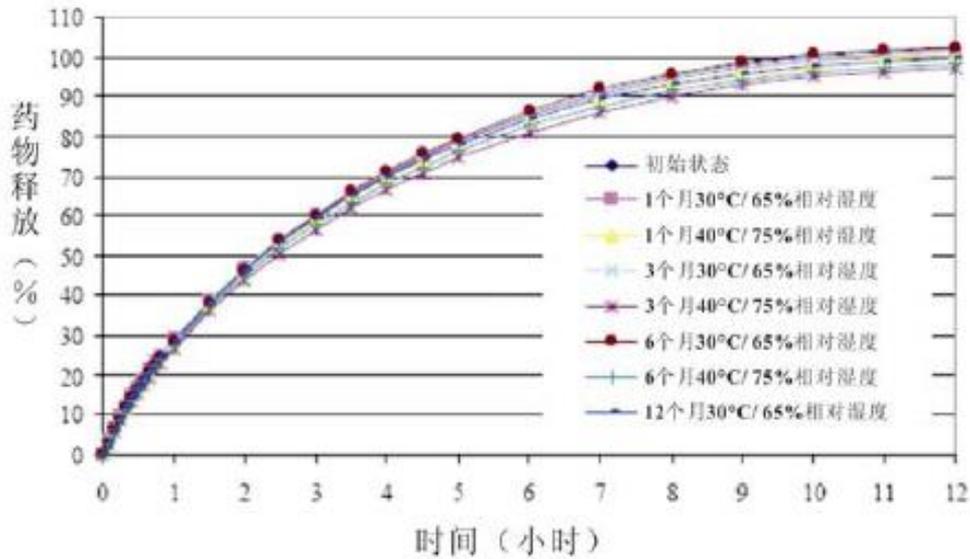
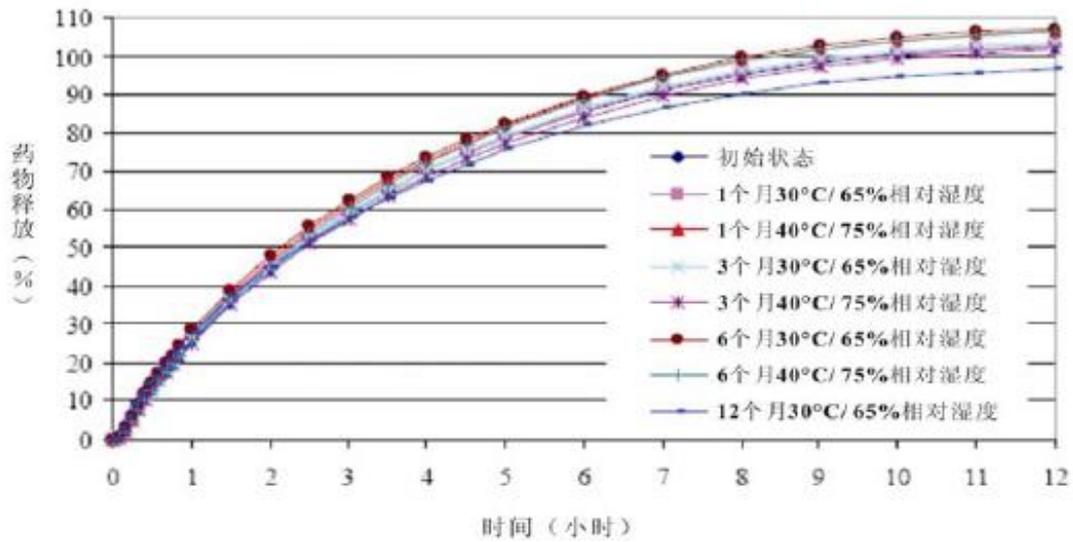


图6. 存储后有包衣欧巴代™片剂的药物溶解



结论

卡乐康的三种速释薄膜包衣系统均使盐酸二甲双胍 500mg 缓释羟丙甲纤维素骨架片的机械强度明显增加，但药物溶解度没有变化。在所有条件下存储 1、3、6、12 个月后，无包衣和有包衣的骨架片表现出一致的释放速率。

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. Palmer F., Levina M., Rajabi-Siahboomi A.R., Investigation of a directly compressible metformin HCl 500mg extended release formulation based on hypromellose, CRS Annual Meeting, 2005.
3. Levina M., Influence of fillers, compression force, film coatings and storage conditions on performance of hypromellose matrices, *Drug Del. Tech.* 4(1) (2004) 34-42.

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 实公司所有

*美多秀™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标

ads_METHOCEL_fcstor_mellformin_CN_03_2010