

减轻缓释片剂片重的方法：盐酸二甲双胍

Lawrence Martin¹, Manish Rane^{1*}, Vaibhav Ambudkar² 和 Ali Rajabi-Siahboomi¹

CRS 海报重印 2017

¹Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438; ²Colorcon Asia Pvt. Ltd., Verna, Goa, India

目的

大剂量药物的缓释(ER)骨架配方通常片剂较大，可能会对患者接受度，依从性造成一定的影响。例如，含大剂量(500-1000 mg)及大片重(1000-1500 mg)的盐酸二甲双胍缓释配方。减轻此类片剂的片重不但可以改善患者依从性，还能提高生产率，从而降低制药厂商的总体成本。然而，片剂片重和尺寸的降低可能会引起粉末流动性和可压性方面的问题，并且导致药物释放曲线发生变化，不符合释放度检测标准。本项研究旨在探索减轻作为模型药物的含500mg盐酸二甲双胍的缓释片剂片重的配方方法，以及了解保持缓释性能，减轻片剂片重的实际选择。同时对基本符合美国药典(USP) 39中的各种释放度检测标准的不同配方选项的药物释放曲线进行评估。¹

方法

片剂生产——混合聚合物

通过将盐酸二甲双胍粉末和其他成分，包括300mg的聚合物进行干混，制备500mg二甲双胍亲水缓释骨架片，20g一批次，如表1所示。利用手动压片机(MTCM-1, Globe Pharma, USA)，在4000 psi 压片力下，使用14.2 mm圆弧形标准模具进行压片。

表1: 盐酸二甲双胍缓释骨架片的配方 (mg/片)

成分	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
盐酸二甲双胍 (Medilom, 比利时)	500	500	500	500	500	500	500	500	500
羟丙甲纤维素 (美多秀™ K100M 药用级CR IFF)	300	---	---	---	---	---	---	---	---
羟丙甲纤维素 (美多秀™ K200M 药用级CR IFF)	---	300	300	150	150	150	225	150	225
其它离子型及非离子型聚合物	---	---	---	---	150	---	---	---	---
离子交换树脂 (AMBERLITE™ IRP69或 AMBERLITE™ IRP88, IFF)	---	---	---	---	---	150	75	---	---
卡波姆聚合物 (Carbopol 971P 或 Carbopol 974P, 路博润)	---	---	---	---	---	---	---	150	75
微晶纤维素(90 Microns)	200	200	---	---	---	---	---	---	---
片剂总重	1000	1000	800	650	800	800	800	800	800
总体聚合物浓度 (%)	30.0	30.0	37.5	23.1	37.5	37.5	37.5	37.5	37.5

片剂生产和包衣——控释膜包衣骨架片

将直接可压制的颗粒级盐酸二甲双胍和高分子量的羟丙甲纤维素进行混合，在18.4%(w/w)聚合物用量下，制备500mg二甲双胍亲水缓释骨架片，1.0 kg一批次，如表2所示。利用旋转式压片机(Piccola, Riva, Argentina)，在30 rpm 转速条件下压片，片剂的目标硬度为15kN。然后，使用含75%的全配方乙基纤维素薄膜包衣系统(苏丽丝®，乙基纤维素水分散体B型NF)以及25%的水溶性薄膜包衣系统(欧巴代®，全配方薄膜包衣系统)作为致孔剂的控释膜配方包衣，包衣工艺参数如表3所示。

表 2: 控释膜包衣骨架片的片剂组成 (mg/片)

成分	F10
盐酸二甲双胍直压颗粒(Granules 美国)	530
羟丙甲纤维素 (美多秀™K200M 药用级CR,IFF)	120
片剂总重量	650
亲水聚合物浓度 (%)	18.4
控释膜包衣*	
苏丽丝 (乙基纤维素水分散体,25%固含量)	195.0
欧巴代	16.3
纯水#	222.1

表 3: 控释膜包衣工艺

包衣设备	Labcoat 1 (O'Hara, 加拿大)
包衣锅尺寸 (inch)	12
分散体固含量	15%w/w
包衣理论增重(%)	2, 4, 6, 8, 10
喷雾设备	1/8 VAU, 1.2mm 喷嘴(喷雾系统, 美国)
包衣锅载重 (kg)	1.0
包衣锅转速 (rpm)	20
进气温度 (°C)	54 ± 56
排气温度(°C)	45 ± 48
扇面气压 (psi /bar)	20 / 1.4
风量 [CFM/m³/hr]	170 / 289
雾化气压(psi /bar)	20 / 1.4
产品温度(°C)	43 ± 45
流体输送率 (g/min)	6.8

释放度检测

首先, 将沉降篮置于1000ml 的37°C的去离子水或pH6.8磷酸盐缓冲剂中, 在100rpm下, 利用美国药典装置 II (桨法), 进行释放度检测。然后, 在233nm波长, 采用分光光度法测量药物释放曲线。同时检查释放曲线是否基本符合美国药典(USP39)于盐酸二甲双胍缓释骨架片的专著中的各种释放度检测标准 (表4)。

表 4: 美国药典 (USP39) 盐酸二甲双胍缓释骨架片释放度检测方法和标准

usp检测数目	1	2	3	4	5*	6	7	8	9	10	11	12*
	释放度检测方法											
盐酸二甲双胍剂量	500mg	未指定	500mg	未指定	500mg	500mg	500mg	500mg	500mg	500mg	500mg	500mg
装置选择	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1
转速(rpm)	100	100	100	100	100	100	50	100	100	100	100	100
介质容量 (mL)	1000	1000	1000	1000	900	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
介质pH值	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
时间 (h)	释放度检测标准 (%)											
1	20-40	20-40	20-40	20-40		20-40	20-40	20-40	20-40	25-45	25-45	NMT15
2	---	35-55	35-55	---	NMT30	---	---	30-50	---	---	---	---
3	45-65	---	---	45-65	---	45-65	45-65	---	---	50-70	50-70	---
4	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	35-65
5	---	---	60-80	---	---	---	---	---	45-65	---	---	---
6	---	65-85	---	65-85	---	---	---	65-85	---	---	---	---
8	---	---	---	---	60-85	---	---	---	---	---	---	---
10	NLT85	NLT85	---	NLT85	---	NLT85	NLT80	NLT85	---	NLT85	NLT80	---
12	---	---	NLT85	---	---	---	---	---	70-90	---	---	NLT85
16	---	---	---	---	NLT90	---	---	---	---	---	---	---
20	---	---	---	---	---	---	---	---	NLT85	---	---	---

结果

A) 羟丙甲纤维素粘度等级的变化以及片剂尺寸的变化

前期研究表明，总体片剂片重为1000mg的内含30%美多秀™K100M的500mg盐酸二甲双胍缓释配方的药物释放曲线与市售参考缓释产品的药物释放曲线十分相似²。例如，可从含30%美多秀™K15M的配方中获得相似的药物释放曲线(此处不显示数据)³。配方1,2和3含有不同高粘度等级的羟丙甲纤维素以及各不相同的片剂片重。聚合物含量保持不变，通过改变填充剂的量来改变总体片剂片重。图1显示，所有这些配方的药物释放曲线十分相似。表5证实，当片剂片重为1000mg时，配方1和2的药物释放曲线符合各种释放度检测标准。然而，当片剂片重减轻至800mg时(配方F3)，相比于配方F1和F2，其药物释放曲线仅仅符合较少数的释放度检测标准。这一结果是由于表面积体积比随着片剂片重的减轻而扩大所引起⁴。

B) 羟丙甲纤维素与各种聚合物或树脂的混合物

按照50:50或75:25的比例将美多秀™K200M与不同聚合物进行混合，制备各种配方。比如将非离子型聚氧乙烯聚合物保益乐™或负离子聚合物(如黄原胶，羧甲基纤维素钠，海藻酸钠，刺槐豆胶，角叉菜胶，瓜尔豆胶，阿拉伯树胶或卡波姆等)或离子交换树脂(如AMBERLITE™IRP 69，聚苯乙烯磺酸钠或AMBERLITE™IRP 88，波拉克林钾)与美多秀™K200M进行混合，保持总体片剂片重为800mg。配方F7(内含AMBERLITE™IRP 69或IRP 88)和配方F8(内含卡波姆971或974级)的药物释放曲线(图2和图3)较为理想，符合各种释放度检测标准(表5)。而所有其他各种聚合物混合而成的片重800mg的配方的药物释放曲线则未能符合任何一种释放度检测标准。

图 1: 填充剂和聚合物含量不断减少下传统的单一聚合物配方中盐酸二甲双胍的释放曲线

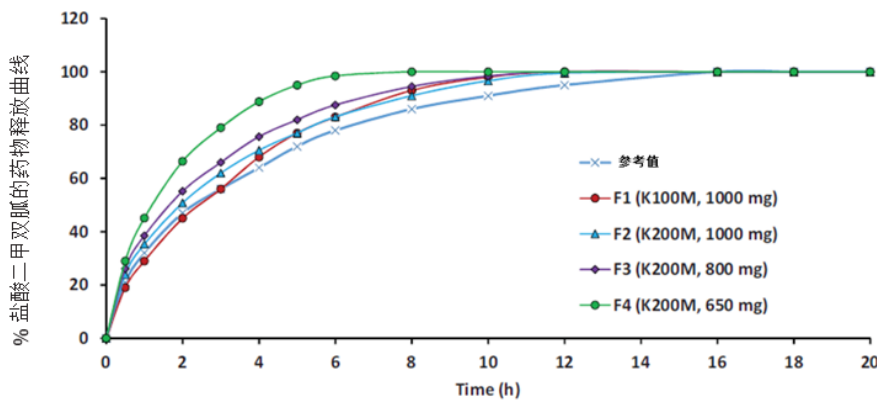


图2: 含羟丙甲纤维素和离子交换树脂混合物的配方中盐酸二甲双胍的释放曲线

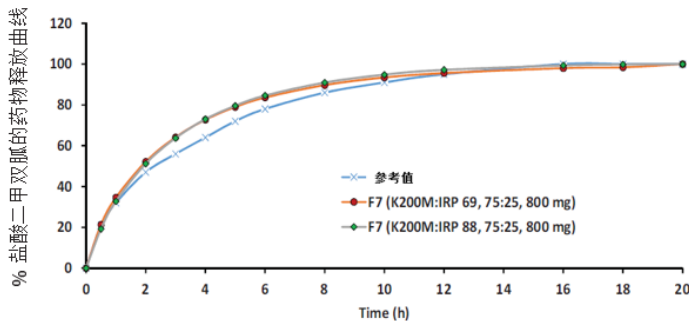
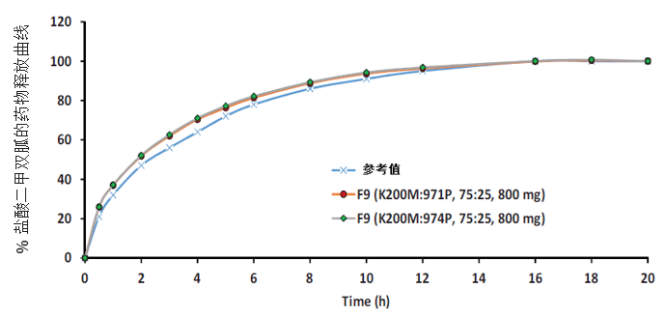


图 3: 含羟丙甲纤维素和卡波姆混合物的配方中盐酸二甲双胍的释放曲线



C) 释膜包衣骨架片

前期研究表明，控释膜包衣骨架片可以有效地控制药物突释⁵。控释膜包衣增重和片剂形状对于获得理想的药物释放具有十分强烈的影响⁶。控释膜包衣可以有效阻止在聚合物标准和片重远远低于那些适用于单一聚合物或混合聚合物配方情况下制备的盐酸二甲双胍骨架片的药物释放。降低聚合物的用量范围到18.4% (配方10) 制成片重650mg的素片。通过应用控释膜包衣可以有效阻止这些未包衣片剂的药物突释。提高包衣增重可以进一步调节药物释放 (图4)。不同增重的包衣片剂的药物释放曲线符合不同的释放度检测标准 (表5)。结果表明，随着包衣增重的提高，初始测试条件下药物释放的滞后时间也随之而增加。

图 4: 在不同增重下控释膜包衣的含18.4%羟丙甲纤维素的缓释骨架片中盐酸二甲双胍的药物释放曲线

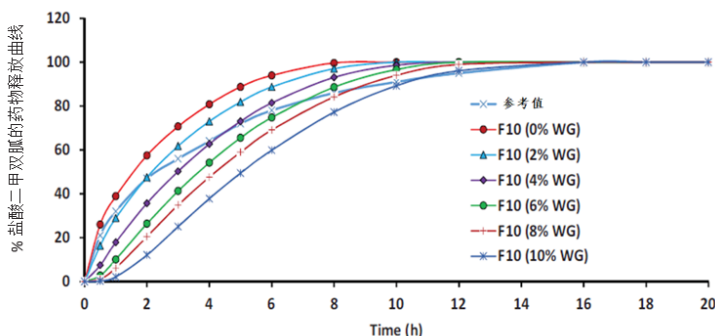


表 5: 总结各种实验配方显示基本符合美国药典关于盐酸二甲双胍缓释骨架片的专著中的各种释放度检测标准¹

配方	聚合物	增重% 膜控包衣	亲水性聚合物 总含量 (%)	片芯重量 (mg)	符合测试号码的 二甲双胍盐酸缓释片 ²
参考值	市售产品 (美国)	N/A	~30%	1020	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11
F1	K100M CR	N/A	30.0	1000	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11
F2	K200M CR	N/A	30.0	1000	1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11
F3	K200M CR	N/A	37.0	800	10,11
F7	K200M :AMBERLITE™ IRP69(75:25)	N/A	37.0	800	1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11
F7	K200M :AMBERLITE™ IRP88(75:25)	N/A	37.0	800	1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11
F9	K200M :Carbopol 971P (75:25)	N/A	37.0	800	1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11
F9	K200M :Carbopol 974P (75:25)	N/A	37.0	800	1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11
F10	K200M	2%	18.4	650	1,3,4,11
F10	K200M	8%	18.4	650	9
F10	K200M	10%	18.4	650	9

结论

减轻盐酸二甲双胍缓释配方的片重是切实可行的。各种配方策略如羟丙甲纤维素和离子交换树脂或卡波姆的混合聚合物；控释膜包衣亲水骨架片等都可得到一定程度的盐酸二甲双胍缓释曲线。这份海报提供小试概念验证配方，符合美国药典关于盐酸二甲双胍缓释骨架片的专著中的各种释放度检测标准。

参考文献

- USP 39 monograph: metformin hydrochloride extended release tablets.
- Palmer F, Levina M and Rajabi-Siahboomi A. Investigation of a Directly Compressible Metformin HCl 500mg Extended Release Formulation Based on Hypromellose, CRS 2005.
- Cabelka T, Faham A, Bernthal H and Rajabi-Siahboomi A. Application of quality by design (QbD) principles to the formulation of a hydrophilic matrix tablet of a high dose/high solubility drug, AAPS 2009.
- Patel P, Missaghi S, Tiwari S, Farrell T and Rajabi-Siahboomi A. Investigation of the effect of variable surface area-to-volume ratios and film coating on drug release from hypromellose matrices, AAPS, 2009.
- Mehta R, Missaghi S, Farrell T and Rajabi-Siahboomi A. Barrier membrane coating of hydrophilic matrices of a very soluble drug, metoprolol tartrate at high dose: a strategy to eliminate the initial burst release, CRS 2012.
- Mehta R, Tiwari S, Farrell T and Rajabi-Siahboomi A. Barrier membrane coating of hydrophilic matrices: influence of tablet shape and geometry on drug release, CRS 2011.

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™/AMBERLITE™是IFF公司注册商标。

© 2021 IFF. 版权所有

AMBERLITE™是杜邦公司注册商标

CRS_2017_Martin_red_wf_er_metformin_CN