

盐酸二甲双胍 1 000 mg 缓释片的制备及其体外释药机制考察[△]

林巧平*, 桂 彬, 谈 颖, 刘春晖, 许向阳[#](江苏先声药物研究有限公司, 南京 210042)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1191-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.14

摘要 目的:制备1 000 mg规格的盐酸二甲双胍缓释片,考察其体外释药行为并与吡格列酮二甲双胍缓释片(Actoplus Met[®] XR)中的二甲双胍缓释部分比较。方法:用亲水骨架结合缓释膜包衣技术制备盐酸二甲双胍缓释片,以羟丙甲纤维素(HPMC) K100M为片芯缓释材料,以丙烯酸树脂(尤特奇)NE 30D为缓释包衣膜,以Actoplus Met[®] XR中的二甲双胍缓释部分(规格:1 000 mg)为对照药,以两者体外释放曲线比较的相似因子(f_2)为考察指标,采用星点设计-效应面法优化处方,同时考察最佳处方的体外释药机制。结果:最佳处方为片芯HPMC K100M/盐酸二甲双胍为0.15 (m/m)、缓释膜HPMC E6/尤特奇NE 30D为0.18 (m/m)、包衣增质量控制在4%~6%;缓释片体外释放行为符合Higuchi方程($r=0.995 4$),以扩散机制为主,类似骨架系统释药。结论:盐酸二甲双胍1 000 mg缓释片可以达到与对照药相似的体外释药行为。

关键词 盐酸二甲双胍;缓释片;制备;星点设计;效应面法

Preparation of 1 000 mg Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablet and Investigation of Release Mechanism *in vitro*

LIN Qiao-ping, GUI Bin, TAN Ying, LIU Chun-hui, XU Xiang-yang (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Research Co., Ltd., Nanjing 210042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Metformin hydrochloride (MH) sustained-release tablet 1 000 mg, and to investigate the release behavior *in vitro* and compare with sustained-release of metformin in Metformin pioglitazone sustained-release tablet (Actoplus Met[®] XR). METHODS: MH sustained-release tablet were prepared by hydrophilic matrix combined with sustained release film coating technology using (HPMC)K100M as sustained-release material of tablet core and NE 30D as sustained-release coating film. Taking MH sustained-release part of Actoplus Met[®] XR (1 000 mg) as control, the formulation was optimized using central composite design-response surface methodology with f_2 factor of drug release profiles *in vitro*. The release mechanism of optimized formulation was investigated. RESULTS: The optimized formulation was as follows: HPMC K100M/ metformin hydrochloride (m/m) of 0.15, HPMC E6/NE 30D of 0.18 (m/m), coating weight between 4% and 6%. The release behavior of the developed formulation was described by Higuchi equation ($r=0.995 4$), via diffusion mechanism mainly which was similar to matrix drug release. CONCLUSIONS: 1 000 mg MH sustained-release tablet have similar release pattern to reference tablets.

KEY WORDS Metformin hydrochloride; Sustained-release tablet; Preparation; Central composite design; Response surface methodology

盐酸二甲双胍(Metformin hydrochloride)是临床使用的主要双胍类降糖药,也是多个国家糖尿病指南中推荐的2型糖尿病患者控制高血糖的一线用药和联合用药中的基础用药。由于二甲双胍口服给药具有半衰期短(2~6 h)、生物利用度低(40%~60%)、给药剂量大(每日1 000~2 550 mg)、服药次数多及胃肠道不良反应率高等特点^[1],一些改进的剂型如肠溶片、每日1次的缓释片及缓释微丸胶囊剂等得以开发^[2]。与即释片相比,缓释片吸收延缓、血浆半衰期延长,可减少服用次数,能更有效地控制血糖,减少胃肠道等不良反应^[3-4]。

国外上市的盐酸二甲双胍缓释片规格比较多样化,如Glucophage XR[®]有500 mg和850 mg 2种规格、Fortamet[®]和

Glumetza[®]均有500 mg和1 000 mg 2种规格,2009年5月获美国FDA批准上市的Actoplus Met[®] XR(吡格列酮二甲双胍缓释片),二甲双胍缓释部分规格为1 000 mg。国产盐酸二甲双胍缓释片的规格均为每片500 mg,未见有1 000 mg规格产品的报道。由于盐酸二甲双胍缓释片每日最大服用剂量大,为了进一步提高患者的顺应性,研制1 000 mg规格的盐酸二甲双胍缓释片具有重要的临床价值。对于高剂量又极易溶解的药物,在缓释片的制备中最大的难题是突释问题,单独使用骨架技术则难以控制片质量,并且体外释放时间控制在12 h以上;若单独使用膜控技术,一旦药物泄露则面临巨大的毒副作用风险。本文采用骨架结合膜控技术制备盐酸二甲双胍缓释片,以羟丙甲纤维素(HPMC)为亲水凝胶骨架材料、丙烯酸树脂(尤特奇)NE 30D为缓释包衣材料,并采用星点设计-效应面法,对方剂进行优化,同时探讨了其释药机制。

1 材料

高效混合制粒机(浙江明天机械有限公司);摇摆式颗粒

[△] 基金项目:国家科技重大专项课题项目资助(No.2011ZX09401-008)

* 工程师,硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:025-85560000-1647。E-mail: linqiaoping@simcere.com

[#] 通信作者:高级工程师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:025-85560000-1810。E-mail: xuxiangyang@simcere.com

机(江阴市康源机械制造有限公司);DHG-9240A型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);Sartorius快速水分测定仪(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DP30A单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);RCZ-8M智能溶出仪(天津市天大天发科技有限公司);UV-2450紫外分光光度计(日本岛津公司)。

吡格列酮二甲双胍缓释片(Actoplus Met[®] XR,美国Watson公司&日本武田公司,批号:A17483,规格:15 mg:1 000 mg);盐酸二甲双胍(山东科源制药有限公司,批号:1101015,纯度:99.6%);HPMC(E6、K100M)(美国陶氏化学公司,批号:YK01012NO2);胃溶型薄膜包衣预混剂(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号:SH545042);尤特奇NE 30D[赢创德固赛药用树脂部(德国),批号:B101012100];甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备

2.1.1 缓释片芯的制备。盐酸二甲双胍粉碎过100目筛,HPMC K100M过40目筛,HPMC E6过60目筛,备用;将盐酸二甲双胍与HPMC E6混匀,加入适量的5%HPMC E6溶液制软材,30目筛制粒,60℃干燥,30目筛整粒;加入HPMC K100M混匀,加入二氧化硅、硬脂酸镁混匀;压片。

2.1.2 隔离层包衣。配制6%(m/m)胃溶型薄膜包衣预混剂的50%(m/m)乙醇溶液,对片芯进行包衣,增质量约2%。

2.1.3 缓释薄膜包衣。将滑石粉加入到适量水中,高速分散均匀,将此混悬液倒入HPMC水溶液混匀,加入尤特奇NE 30D水分散体,加水稀释成固含量约为20%(m/m),包衣增质量约4%~6%,50℃老化12 h。

2.2 溶出曲线的测定和比较

取本品,照2010年版《中国药典》附录XD第一法^[5]释放度测定方法,采用溶出度测定法第一法装置,以pH 6.8磷酸盐缓冲液1 000 ml为释放介质,转速为100 r/min,依法操作。经1、2、3、4、6、8、10、12、16 h时,各取溶液10 ml,并即时补充相同温度、相同体积的释放介质,滤过。精密量取续滤液适量,加释放介质定量稀释成每1 ml含5 μg的溶液,照分光光度法,在232 nm波长处分别测定吸光度。另取盐酸二甲双胍对照品适量,精密称定,加释放介质溶解并制成每1 ml含5 μg的溶液,同法测定,分别计算在不同时间的累积释放率。

2.3 星点设计-效应面法优化缓释片处方

在单因素考察的基础上,选择HPMC K100M/盐酸二甲双胍(m/m)(X_1 :0.1~0.2)、HPMC E6/尤特奇NE 30D干聚合物(m/m)(X_2 :0.1~0.25)、缓释包衣增质量(X_3 :3%~8%)3个影响释放曲线的主要因素,以与对照药释放曲线比较的相似因子(f_2)为考察指标。 $f_2 > 50$,可以认为两条释放曲线相似, f_2 越大,释放曲线越相似。采用3因素5水平的星点设计对方处进行优化。星点设计因素水平见表1,试验结果见表2。

表1 星点设计因素水平

因素	水平				
	-1.732	-1	0	1	1.732
X_1	0.1	0.121 1	0.15	0.178 9	0.2
X_2	0.1	0.132	0.175	0.218	0.25
X_3	3	4.06	5.5	6.94	8

采用Statistica 6.0软件对以上数据用二项式进行拟合, f_2 记为 Y ,得拟合方程为 $Y = -129.89 + 1\ 099.73X_1 - 5\ 314.4X_1^2 +$

表2 星点设计试验结果

编号	X_1	X_2	X_3 (理论增质量)	X_3 (实际增质量)	f_2
1	0.121 1	0.132	4.06	4.37	49.91
2	0.178 9	0.132	4.06	3.93	58.54
3	0.121 1	0.218	4.06	4.21	43.75
4	0.178 9	0.218	4.06	4.44	57.05
5	0.121 1	0.132	6.94	7.30	42.58
6	0.178 9	0.132	6.94	7.52	28.78
7	0.121 1	0.218	6.94	6.83	55.56
8	0.178 9	0.218	6.94	6.84	65.41
9	0.1	0.175	5.5	6.03	57.95
10	0.2	0.175	5.5	5.50	54.65
11	0.15	0.1	5.5	5.59	36.20
12	0.15	0.25	5.5	5.45	48.02
13	0.15	0.175	3	3.05	60.04
14	0.15	0.175	8	7.90	39.37
15	0.15	0.175	5.5	5.60	69.28
16	0.15	0.175	5.5	5.38	64.65
17	0.15	0.175	5.5	5.41	64.29
18	0.15	0.175	5.5	5.56	68.41
19	0.15	0.175	5.5	5.50	65.68
20	0.15	0.175	5.5	5.62	65.15

$651.56X_2 - 3\ 983.29X_2^2 + 18.69X_3 - 2.35X_3^2 + 2\ 162.89X_1X_2 - 68.36X_1X_3 + 89.40X_2X_3$ ($r=0.950\ 5, P<0.001$)。由此可见,采用二项式方程拟合较好,3个因素对 f_2 均有较大的影响。星点设计三维效应面和二维等高图见图1,效应面图的曲面顶端为最优值。

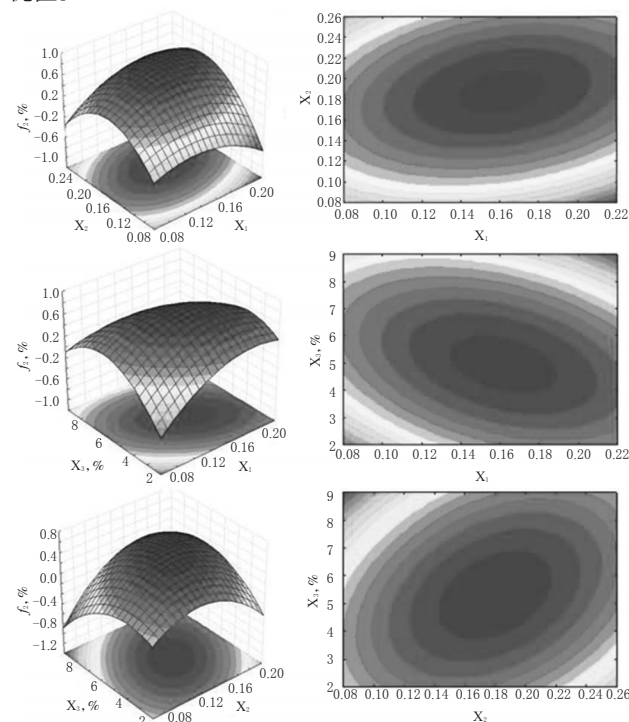


图1 星点设计三维效应面和二维等高图

Fig 1 3D response surface and two-dimension contour of experiment designed by central composite design

结果,最优值范围为: X_1 :0.14~0.18, X_2 :0.17~0.20, X_3 :4%~6%。

2.4 优化处方验证

在最优化范围内,选择片芯 HPMC K100M 用量为盐酸二甲双胍的 15%、缓释膜乳糖/尤特奇 NE 30D 为 0.18、包衣增质量控制在 4%~6% 进行验证,片芯与缓释膜间包隔离衣,经 50℃ 老化 12 h。按“2.2”项下测定并绘制盐酸二甲双胍释放曲线,见图 2;并用实测值和拟合方程分别计算 f_2 ,结果见表 3。

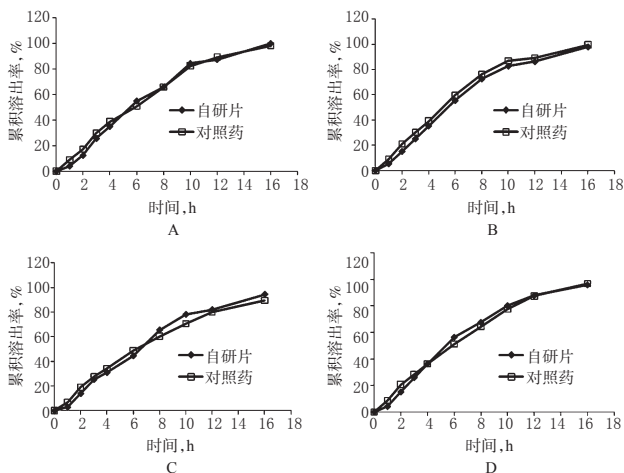


图 2 盐酸二甲双胍释放曲线比较

A.pH 2; B.pH 4.5; C.水; D.pH 6.8

Fig 2 Comparison of release curves of MH

A.pH 2; B.pH 4.5; C.water; D.pH 6.8

表 3 星点设计-效应面优化法验证试验结果

Tab 3 Results of verification experiments by central composite design-response surface methodology

编号	X_1	X_2	X_3	f_2 (实测值)	f_2 (预测值)	偏差*, %
1	0.15	0.18	5.70	66.68	65.69	-1.51
2	0.15	0.18	4.96	69.19	66.08	-4.71
3	0.15	0.18	5.32	64.24	66.21	2.98

*: 偏差 = (预测值 - 实测值) / 预测值 × 100%

*: deviation = (predicted value - measured value) / predicted value × 100%

表 3 结果显示, f_2 均 > 50, 与对照药释放曲线无明显差异(释放曲线见图 2D); 预测值与实测值偏差在 5% 以内, 表明使用星点设计-效应面优化法预测性良好, 可以对缓释部分处方进行较好的优化。其余 3 种介质中的溶出曲线比较见图 2A~图 2C, f_2 均 > 50。

2.5 释药机制研究

为讨论本缓释片的释药机制, 以优化处方的体外累积释放率(Q)为研究对象, 选择常用的药物释放数学模型如零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 方程和 Ritger-Peppas 方程等^[9], 对体外释放曲线进行拟合, 相关系数 r 越接近 1, 表明拟合效果越好, 不同模型拟合结果见表 4。

表 4 不同模型拟合结果

Tab 4 Results of different fitted models

模型	拟合曲线方程	r
零级释放	$Q=6.546t+4.866$	0.975 4
一级释放	$\ln(100-Q)=-0.213t+5.017$	0.982 2
Higuchi 方程	$Q=33.69t^{1/2}-32.60$	0.995 4
Peppas 方程	$Q=4.909t^{1.199}$	0.974 1

根据表 4 结果, Higuchi 方程的拟合相关系数 r 最大。尽管缓释片制备采用亲水凝胶骨架和缓释薄膜相结合, 但从拟合结果看, 可以认为该缓释片的体外释放行为符合 Higuchi 方

程。

3 讨论

本研究是为了开发吡格列酮二甲双胍缓释片而进行的前期开发工作, 故选用国外上市的 Actoplus Met[®] XR 作为对照药, 其盐酸二甲双胍缓释部分(含盐酸二甲双胍 1 000 mg)采用单室渗透泵专利技术(SCOT[™])制备^[7]。笔者采用亲水凝胶骨架和缓释薄膜包衣的双控技术制备了盐酸二甲双胍缓释片, 可以达到与对照药相似的体外释放曲线。对盐酸二甲双胍缓释片芯进行隔离层包衣可有效防止药物迁移, 避免在贮存过程中由于迁移导致盐酸二甲双胍释放加快。

由于影响缓释片释放的影响因素很多, 如缓释片芯中骨架材料的类型、用量、原料药的粒径等和缓释膜中缓释包衣增质量、致孔剂的类型、用量、包衣后老化工工艺等。在前期单因素考察的基础上, 确定了片芯制备工艺、老化工工艺, 选择对缓释片释放影响显著的 3 个因素: HPMC K100M/盐酸二甲双胍、HPMC E6/尤特奇 NE 30D、缓释包衣增质量, 以与对照药释放曲线比较的 f_2 相似因子为考察指标, 结果表明用多元非线性回归可以作为分析及预测的模型。同时通过效应面优化, 从三维图中可以得到较佳处方范围, 取其中间值, 制备二甲双胍缓释片。其释放曲线 f_2 相似因子的实测值与预测值的偏差较小, 说明该方法预测性能较好, 可以准确快速优化处方。优化后的处方制备的缓释片和对照药在 pH 2.0、pH 4.5、水和 pH 6.8 介质中的释放行为均无显著性差异, 符合预期的实验目标。

药物的释放速度前期主要通过缓释膜控制, 在 3~6 h 缓释膜逐渐破裂, 后期主要通过亲水凝胶骨架控制。缓释片最符合反应扩散机制是 Higuchi 方程, 说明缓释片的释药机制以扩散机制为主。推测释药过程可能是当缓释片与介质接触后, 缓释膜上的致孔剂溶解, 介质通过缓释膜上的孔道扩散进入片芯, 片芯表面上的药物溶解, 并透过膜孔扩散溶出; 溶出介质不断透过膜孔渗入片芯, 片芯体积膨胀, 同时缓释膜尤特奇 NE 30D 溶胀破裂, 通透性增强, 内部药物溶解, 随着扩散的进行而分散在水凝胶中, 形成骨架状态, 因此药物的释放类似骨架系统释药。

参考文献

- [1] Setter SM, Iltz JL, Thams J, et al. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(12): 2 991.
- [2] 赵刚, 苏庆, 李静, 等. 盐酸二甲双胍治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. *中国临床药学杂志*, 2009, 18(6): 389.
- [3] 钟历勇, 王孝蓉, 赵志刚. 二甲双胍缓释片的临床优势[J]. *实用糖尿病杂志*, 2006, 2(4): 54.
- [4] Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 759.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 87, 85.
- [6] 李玉珍, 陈日来, 李衡梅, 等. 法莫替丁生物黏附缓释片的体外释放研究[J]. *中国药房*, 2009, 20(10): 738.
- [7] U·哥西普拉帕, A·南吉亚, J·卡迪纳尔, 等. 含有双胍和噻唑烷二酮衍生物的药物剂型: 中国, 100544717C [P]. 2009-09-30.

(收稿日期: 2012-05-21 修回日期: 2012-12-04)