

盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的凝胶强度与漂浮性能评价

王如意, 刘怡[亚什兰(中国)投资有限公司, 上海 200233]

摘要: 目的 探索处方和硬度对盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的凝胶强度与漂浮性能的影响。方法 以市售盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片和自制片剂为样品, 采用质构仪测定不同时间点缓释片的凝胶强度, 以带密度组件的天平测定 10 h 内缓释片的漂浮力实时数据, 并测定溶出度。结果 不同处方的盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片溶出度差异较小, 聚合物的分子量和硬度对凝胶强度和漂浮性能有较大影响。结论 凝胶强度和漂浮性能可以作为盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片体外评价的有益补充。

关键词: 盐酸二甲双胍; 亲水凝胶骨架片; 凝胶强度; 漂浮力

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)05-0600-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.05.016

引用本文: 王如意, 刘怡. 盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的凝胶强度与漂浮性能评价[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(5): 600-603.

Evaluation of Gel Strength and Floatability of Metformin Hydrochloride Sustained Release Tablets

WANG Ruyi, LIU Yi[Ashland (China) Holding Co., Ltd., Shanghai 200233, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effect of formula and hardness on gel strength and floatability for metformin hydrochloride(MET) sustained release tablets. **METHODS** Determine the gel strength of MET sustained release tablets in pure water at presupposed time point by texture analyzer and test buoyancy in pure water in 10 h by balance with density subassembly, drug release was also determined. **RESULTS** The drug release for all MET tablets were similar, molecular weight of polymer and tablet hardness showed significant effect on gel strength and floatability. **CONCLUSION** The gel strength and floatability test could be used as another *in vitro* evaluation besides dissolution for MET sustained released tablets.

KEYWORDS: metformin hydrochloride; hydrophilic matrix; gel strength; floatability

盐酸二甲双胍是一种双胍类口服降糖药, 用于 2 型糖尿病的治疗^[1]。但是, 普通制剂服用量过大, 用药频繁, 大约有 30% 的患者服用后有比较明显的不良反应, 包括胃部不适、恶心、厌食、腹泻、口腔内有金属味等^[2], 故市售商品以调节释放制剂居多。盐酸二甲双胍主要的吸收部位是小肠上端(十二指肠和空肠)^[3], 故而尽可能延长调节释放制剂在消化道上部的停留时间对盐酸二甲双胍的释放、吸收和利用是非常有利的。

市售产品 Glumetza[®]、Glucophage[®]XR 和 Fortamet[®]是 3 种不同的二甲双胍调节释放制剂, 其中 Glumetza[®]是采用特别的释药技术制备的胃滞留缓释片剂, 可以让片剂在二甲双胍主要的吸收部位即十二指肠持续释药 8~9 h, Glumetza[®]必须餐后立即服用, 以达到最好的治疗效果, 餐后服用时, 二甲双胍的吸收比空腹服用时增加 38%~73%^[4]。Glucophage[®] XR 是亲水凝胶骨架缓释片, 以羧甲基纤维素钠(carboxymethyl cellulose,

CMC) 和羟丙甲纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC)为骨架材料, 随餐服用时, 二甲双胍的吸收比空腹服用时增加 50%(以药时曲线下面积 AUC 计)^[5]。Fortamet[®]为渗透泵制剂, 随餐服用时, 二甲双胍的吸收较空腹服用增加 60%, 血药浓度峰值增加 30%^[6]。从这些产品的说明书可以看出 2 条重要信息, 首先, 二甲双胍主要的吸收部位在消化道上部, 因此调节释放制剂具有一定的漂浮性能对药物的释放和吸收是有利的, 甚至可以直接制成胃滞留缓释制剂如 Glumetza[®], 现在国内研究较多的二甲双胍调节释放制剂为亲水凝胶骨架片, 在测定溶出度时, Glucophage[®] XR 在溶出介质中确实也表现出一定的漂浮性能。其次, 要到达良好的生物利用度, 二甲双胍调节释放制剂最好是随餐服用或餐后立即服用, 以利于延长制剂在消化道上端的停留时间, 以达到较高的生物利用度。但随餐服用或餐后服用的问题是此时的胃肠道蠕动更加剧烈, 加上胃中食物对片剂的

作者简介: 王如意, 女, 硕士, 工程师 Tel: (021)60906656

E-mail: rwang@ashland.com

摩擦挤压作用,会对胃中的片剂施加较为强大的机械力。Kamba 等^[7]发现片剂在空腹时受到的作用力为 1.50 N,而饱腹状态下为 1.89 N。胃中较大的机械力作用可能会导致水化的骨架片溶蚀加快或产生较大形变,从而使药物释放出现变化,最终影响片剂在体内的药动学行为^[8-10]。因此,亲水凝胶骨架片水化后应具有一定的凝胶强度,以抵抗食物和胃肠道蠕动对片剂的机械挤压作用,避免在体内的释放行为发生较大的变化。据此,笔者推测,对于盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片,体外评价除了常规的溶出度测定,还可以引入凝胶强度和漂浮能力的评价,使仿制产品尽可能与原研产品一致。本研究探索了盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的骨架材料和硬度对凝胶强度和漂浮能力的影响。

1 仪器与材料

1.1 仪器

C&C800 旋转式压片机(北京创博佳维);300MD 片剂硬度仪、Tar 200 片剂脆碎度测定仪、DT800 溶出度测定仪均购自德国 Erweka 公司;BSA 423S 电子天平(带密度组件,德国 Satorious 公司);CT3 10K 质构分析仪(德国 Brookfield 公司);μDISS profiler 原位光纤溶出度测定仪(Pion Inc., Woburn, Massachusetts)。

1.2 材料

盐酸二甲双胍(山东寿光富康制药有限公司,批号:201806011);市售产品(市售 A,市售 B,规格:500 mg;批号:05140832,151014),参比制剂(商品名:格华止;规格:500 mg;批号:HJ0175,中美上海施宝贵制药有限公司);HPMC(规格:Benecel K100M CR, Benecel K200M CR, Benecel K35M CR)和 CMC(规格:Aqualon 7HF)均购自美国亚什兰公司;微晶纤维素(MCC,德国 JRS,规格:MCC102);硬脂酸镁(安徽山河药辅有限公司)。

2 方法与结果

2.1 盐酸二甲双胍缓释片的制备

按照参比制剂的规格(500 mg)和片重(1 000 mg),设计处方见表 1。分别称取各组分,将过 60 目筛后的盐酸二甲双胍和 CMC 混合均匀,加水适量制备软材,过 20 目筛制粒,60 °C 干燥至水分约 2%,整粒,加入 MCC 和 HPMC,混合均匀,加入硬脂酸镁,混合,在旋转式压片机上压制成 19.2 mm×9.4 mm 的 1 000 mg 的椭圆型片剂即得。

表 1 盐酸二甲双胍缓释片处方组成

Tab. 1 Formulation of Metformin Hydrochloride Sustained Release tablets

组分	处方 F1	处方 F2	处方 F3	处方 F4
盐酸二甲双胍	500	500	500	500
CMC 7HF	50	/	50	50
MCC102	110	110	110	110
HPMC K200M	/	/	/	330
HPMC K35M	/	/	330	/
HPMC K100M	330	380	/	/
硬脂酸镁	10	10	10	10
合计(1 000 片)	1 000	1 000	1 000	1 000

2.2 片剂的基本性质

测定不同处方盐酸二甲双胍缓释片的尺寸和硬度,见表 2。

表 2 各盐酸二甲双胍片剂的尺寸和硬度

Tab. 2 Size and hardness of Metformin Hydrochloride Sustained Release tablets

片剂	参比	市售 A	市售 B	F1、F2、F3、F4	F1-1*
尺寸/mm	19.2×9.4	19.2×9.4	18.9×10.9	19.2×9.4	19.2×9.4
硬度/N	380	350	200	390	230

注: *片剂 F1-1 为处方 F1 压制的硬度较小的片剂。

Note: *F1-1 was the tablet from formulation F1, which had the lowest hardness.

不同来源的市售片在外观大小和硬度上有所不同,其中市售片 A 与参比制剂非常接近。本实验按照参比制剂的尺寸和硬度制备了相似硬度的样品,同时制备了较低硬度的片剂,考察聚合物的硬度对溶出度、凝胶强度和漂浮力的影响。

2.3 溶出度测定

按照中国药典 2015 年版溶出度与释放度测定法(通则 0931 第一法)装置测定,转速为 100 r·min⁻¹,以水为溶出介质,温度为(37±0.5)°C,分别于 30, 60, 120, 180, 300, 420, 600 min 采用 μDISS profiler 原位光纤溶出度测定仪实时测定各片剂的溶出度,并计算与参比制剂格华止的相似因子 f_2 。结果见图 1。

由图 1 可见,各处方得到的片剂药物溶出度相差并不大,可能是由于 HPMC K35M 及以上分子量的 HPMC 均可形成良好的连续凝胶,而盐酸二甲双胍为高水溶性化合物,释放机制以扩散为主,所以各处方对药物溶出度的影响有限。

2.4 凝胶强度的测定

按照溶出度与释放度测定法第二法(中国药典 2015 年版通则 0931),设置转速为 75 r·min⁻¹,介质

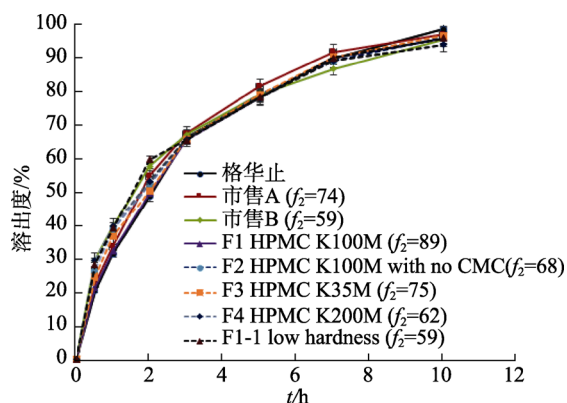


图1 各片剂的溶出度测定结果

Fig. 1 Dissolution of Metformin Hydrochloride Sustained Release tablets

为纯化水 1 000 mL, 温度 37 ℃, 将盐酸二甲双胍缓释片投入溶出杯中, 分别在 1, 2, 3, 4 h 取出, 采用质构仪测定凝胶强度。测定参数: 测试类型为压缩, 触发负载 2 g, 测试速度 0.1 mm·s⁻¹, 探头为 TA11/1000。每个样品测定 3 份, 以平均值作为测定结果, 以不同时间点探头测到的压力对探入的距离作图, 市售片和含不同规格聚合物的自制片剂在不同时间点的凝胶强度测定结果见图 2, 不同硬度片剂的凝胶强度测定结果见图 3。

由图 2 可知, 在硬度接近的情况下, 随着 HPMC 分子量的增加, 测得片剂的凝胶强度增大, 随着时间的增加, 这种趋势越明显, 可能是因为随着分子量的增加, 聚合物遇水舒展后分子间的缠绕作用增加, 阻碍水分渗入的作用越大, 导致凝胶层厚度较薄, 强度较大; 处方 F1 的凝胶强度比 F2 大, 可能是由于 F1 中 CMC 与 HPMC 会在氢键的存在下产生较强的交链作用, 从而获得更大的凝胶强度^[11]。2 个市售品由于硬度和处方的不同, 凝胶强度也表现出很大差异。

由图 3 可知, 片剂硬度对凝胶强度有较大影响, 可能是片剂硬度较小时, 颗粒与颗粒之间间隙比较大, 遇水后聚合物分子之间疏水缔合作用也比较弱, 从而形成的凝胶不够致密, 测得的凝胶强度也就比较弱。

2.5 漂浮力测定

以纯化水为介质, 将片剂投入漂浮力测定电子天平中, 电子天平与电脑相连, 每隔 1.5 min 记录测得的质量, 计算 10 h 内各时间点的漂浮力, 见图 4。每个样品测定 3 份, 以平均值作为测定结果。结果见图 5。

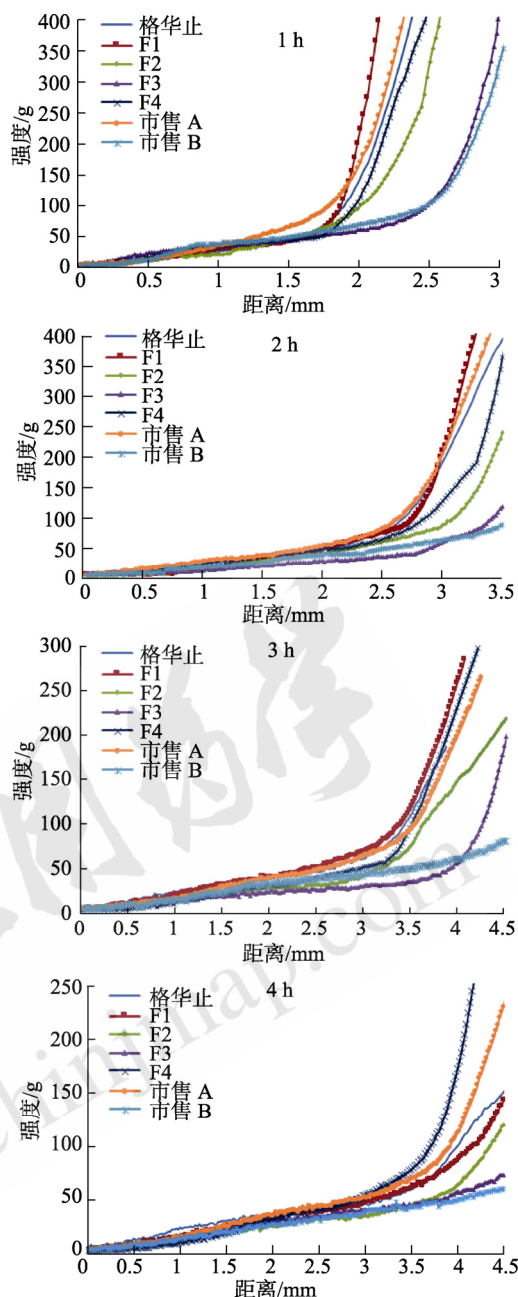


图2 含不同聚合物盐酸二甲双胍缓释片的凝胶强度

Fig. 2 Gel strength of Metformin Hydrochloride Sustained Release tablets with different polymers

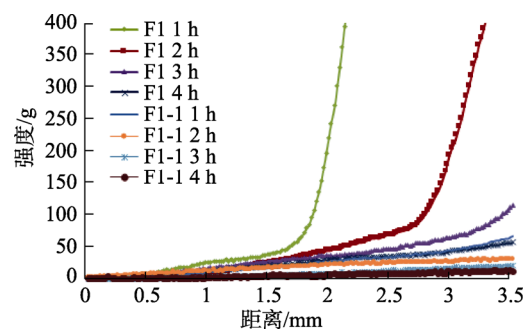


图3 含相同聚合物的不同硬度片剂的凝胶强度

Fig. 3 Gel strength of Metformin Hydrochloride Sustained Release tablets with the same polymers but different hardness

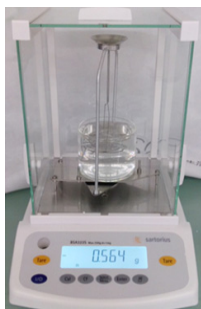


图4 漂浮力测定装置
Fig. 4 Floatability tester

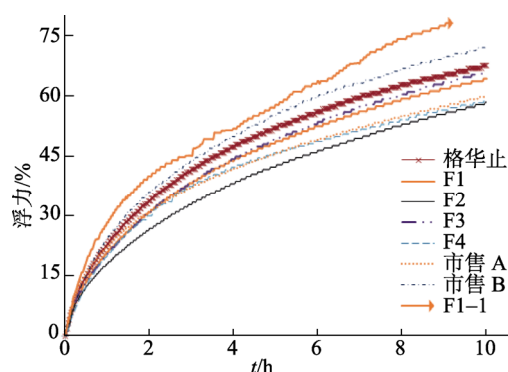


图5 各片剂不同时间点的漂浮力测定结果
Fig. 5 Floatability of Metformin Hydrochloride Sustained Release tablets

由图5可知,在测试时间内,硬度较小的片剂如市售B和F1-1,漂浮力较大,可能是由于其孔隙相对较多、密度较小所致。而在硬度接近的情况下,HPMC K200M制得片剂的漂浮力最小,可能是由于其水化后得到的凝胶比较致密,更能阻碍水分的进一步渗入,从而膨胀体积较小,漂浮力较小。

漂浮力与凝胶强度在一定程度上是相互矛盾的,硬度较小的片剂可以获得更好的漂浮力,但是凝胶强度相对就弱,高分子量的HPMC制得片剂凝胶强度比较大,但是漂浮力又比较小。

3 讨论

体外溶出测定是固体制剂体外评价最常用的方法,在一致性评价研究过程中,多数制剂如果体外药物释放在多介质中相似,那么体内达到相同生物利用度的可能性非常大。但是对于高水溶性药物盐酸二甲双胍来说,即使在体外溶出度相似的前提下也会出现体内生物不等效的情况。根据盐酸二甲双胍的吸收部位主要在消化道上端,笔者推测片剂具有一定的漂浮力应该有助于药效的发挥,同时二甲双胍调节释放制剂一般随餐服用或餐后服用,需要一定的凝胶强度来抵抗胃肠道的机械作用以免破碎失去缓释效果,故在本研

究中引入了凝胶强度和漂浮力的测定,以期二甲双胍缓释片增加关键体外评价指标,如果除了溶出度,还使得制剂做到凝胶强度和漂浮力与原研的一致,那么应该可以增加体内生物利用度一致性的几率。

本研究中,处方相同时,片剂硬度较大时凝胶强度也较大,漂浮力较小,可见片剂内部孔隙对凝胶强度和漂浮力均有一定影响。在一定范围内,HPMC分子量的增加有助于获得凝胶强度更大的片剂,而CMC与HPMC可能会在氢键的存在下产生较强的交链作用,也利于获得更大的凝胶强度。聚合物的用量以及其他一些因素如片剂大小、形状等等都可能对凝胶强度和漂浮力产生影响,后续待研究。

REFERENCES

- [1] DUNN C J, PETERS D H. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 1995, 49(5): 721-749.
- [2] STEPENSKY D, FRIEDMAN M, SROUR W, et al. Preclinical evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation[J]. *J Control Release*, 2001, 71(1): 107-115.
- [3] SCHEEN A J. Clinical pharmacokinetics of metformin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30(5): 359-371.
- [4] Glumetza[K/OL]. Package insert: Salix Pharmaceuticals. Raleigh, NC. 2014, [2016-04-07]. <https://shared.salix.com/shared/pi/glumetza-pi.pdf?id=8251081>.
- [5] Glucophage XR[K/OL]. Package insert: Btistol-Myers Squibb Company. Princeton, NJ. 2015, [2016-04-07]. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucophage_xr.pdf.
- [6] Fortamet[K/OL]. Package insert: Shionogi, Inc. Florham Park, NJ. April 2012, [2016-04-07]. <http://www.shionogi.com/pdf/pi/fortamet.pdf>.
- [7] KAMBA M, SETA Y, KUSAI A, et al. A unique dosage form to evaluate the mechanical destructive force in the gastrointestinal tract[J]. *Int J Pharm*, 2000, 208(1/2): 61-70.
- [8] ABRAHAMSSON B, PAL A, SJÖBERG M, et al. A novel *in vitro* and numerical analysis of shear-induced drug release from extended-release tablets in the fed stomach[J]. *Pharm Res*, 2005, 22(8): 1215-1226.
- [9] ABRAHAMSSON B, ALPSTEN M, BAKE B, et al. Drug absorption from nifedipine hydrophilic matrix extended-release (ER) tablet-comparison with an osmotic pump tablet and effect of food[J]. *J Control Release*, 1998, 52(3): 301-310.
- [10] ABRAHAMSSON B, ROOS K, SJÖGREN J. Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25(6): 765-771.
- [11] JUÁREZ H, RICO G, VILLAFUERTE L. Influence of admixed carboxymethylcellulose on release of 4-aminopyridine from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets[J]. *Int J Pharm*, 2001, 216(1/2): 115-125.

收稿日期: 2020-02-05
(本文责编: 曹粤锋)