

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

原创 Ashland 亚什兰医药技术服务 1周前

收录于话题

#二甲双胍 1 #亲水凝胶骨架片 1 #药用辅料 14



前言

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），因此盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片最好是随餐服用，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。

但随餐服用的问题是此时的胃肠道蠕动更加剧烈，以及胃中食物对片剂的摩擦挤压作用，会对胃中的片剂施加较为强大的机械力，**可能会导水化的骨架片溶蚀加快或产生较大形变，从而药物释放出现变化，最终影响片剂在体内的药动学行为。**



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。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。**

试验方法

本文探究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。以市售盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片（市售A，市售B，规格500mg，A、B厂家），参比制剂（格华止Glucophage® XR，规格500mg，施贵宝）和自制片剂（表1）为样品，采用质构仪（图1）测定不同时间点缓释片的凝胶强度，采用漂浮力电子天平（图2）测定片剂漂浮力。



图1.质构仪



图2.漂浮力测定电子天平

组分/处方编号	F1	F2	F3	F4
二甲双胍	500	500	500	500
CMC 7HF	50	/	50	50
MCC 102	110	110	110	110
HPMC K200M	/	/	/	330
HPMC K35M	/	/	330	/
HPMC K100M	330	380	/	/
硬脂酸镁	10	10	10	10
合计（1000片）	1000	1000	1000	1000

表1.盐酸二甲双胍缓释片处方组成

结果&讨论

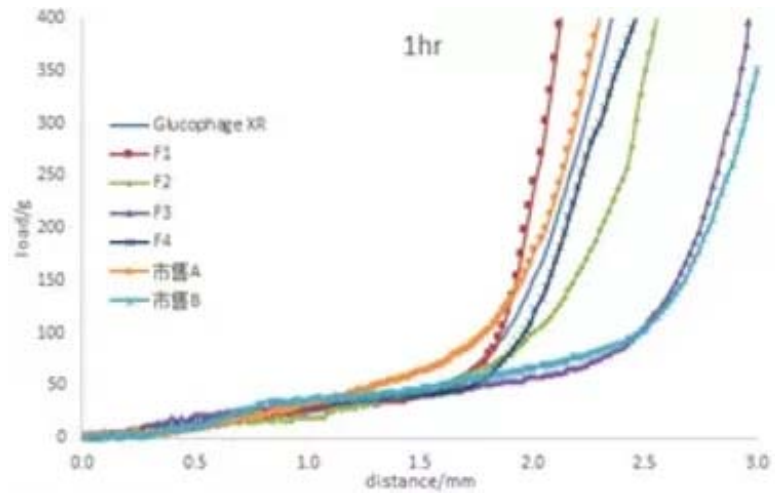
盐酸二甲双胍片剂的基本性质

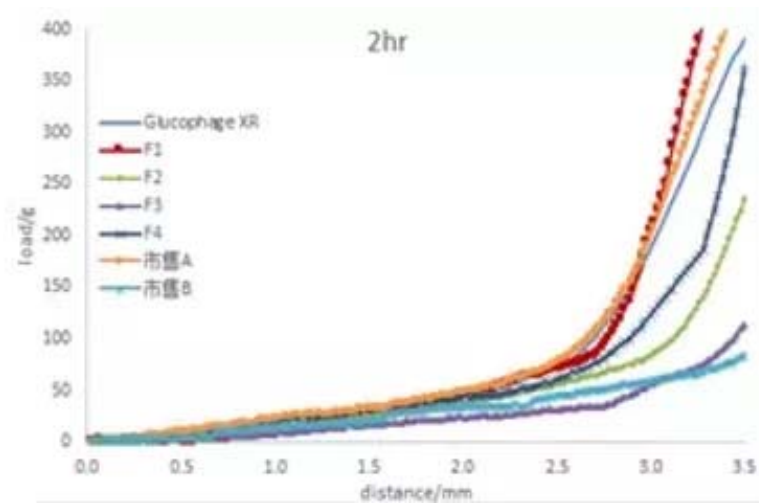
测定不同处方二甲双胍缓释片的尺寸和硬度，见表2。不同来源的市售片在外观大小和硬度上有所不同，其中市售片A与格华止非常接近，我们按照格华止的尺寸和硬度制备了相似片重和硬度的样品，同时制备了不同硬度的片剂，考察聚合物和硬度对凝胶强度和漂浮力的影响。

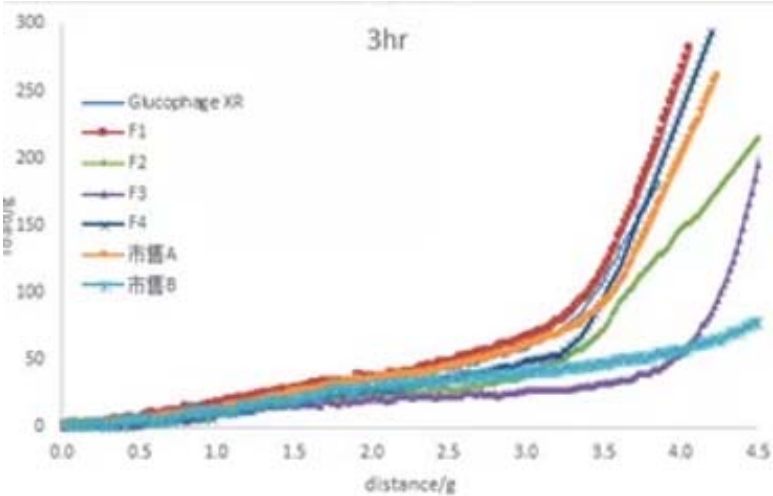
片剂	格华止	市售A	市售B	F1、F2、F3、F4	F1-1*
尺寸/mm	19.2*9.4	19.2*9.4	18.9*10.9	19.2*9.4	19.2*9.4
硬度/N	380	350	200	390	230

*片剂F1-1为处方F1压制的硬度较小的片剂。

盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的凝胶强度







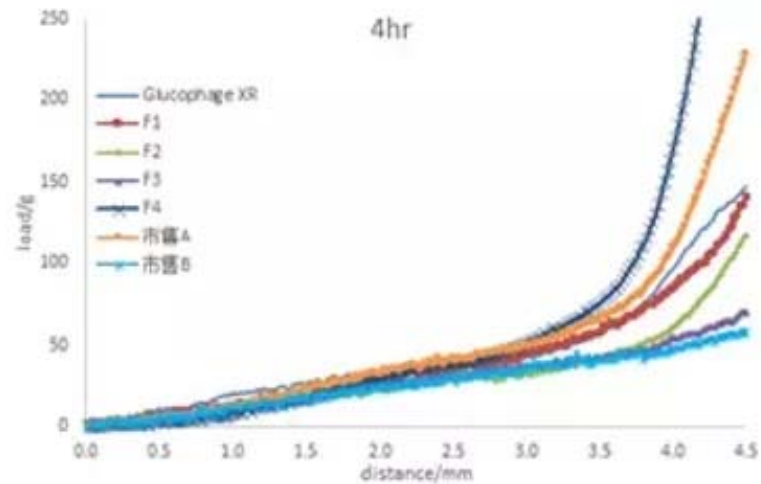


图3.含不同规格聚合物片剂的凝胶强度

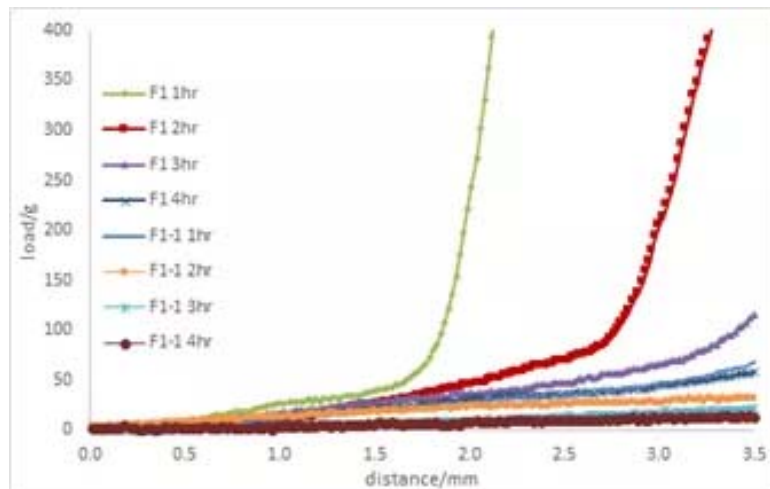


图4.含相同聚合物的不同硬度片剂的凝胶强度

由图3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。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4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，遇水后聚合物分子之间疏水缔合作用比较弱，凝胶不够致密，形成的凝胶也就比较弱。

盐酸二甲双胍亲水凝胶骨架片的漂浮力

以纯化水为介质，将片剂投入漂浮力测定电子天平中（图4），测定片剂的漂浮力。

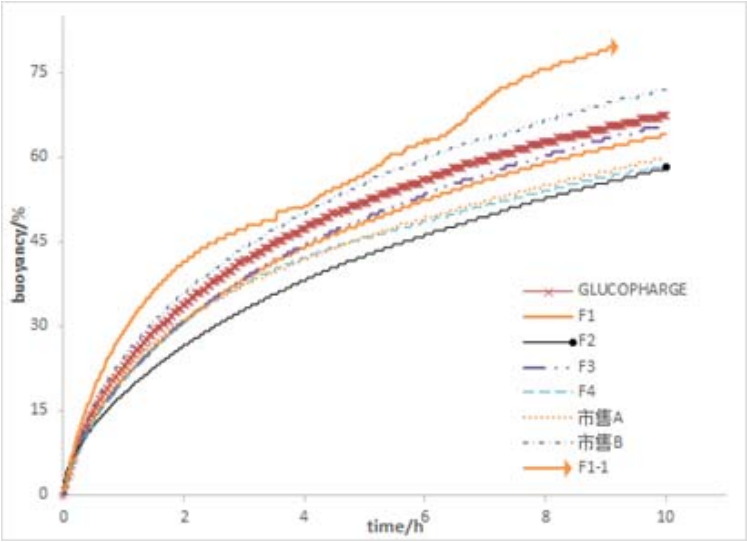


图5.各片剂的漂浮力测定结果

由图5可知，硬度较小的片剂（如市售B和F1-1）由于孔隙率相对较多，密度较小，测得的浮力就较大。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所致。

漂浮力与凝胶强度在一定程度上是相互矛盾的，硬度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。

结论

1. 根据盐酸二甲双胍的吸收部位主要在消化道上端，推测片剂具有一定的漂浮力应该是有助于药效的发挥。
2. 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，在本研究中，引入了凝胶强度和漂浮力的测定，以期通过更多体外评价指标的一致性，增加体内生物利用度一致的几率。
3. 本研究中，相同的处方，片剂硬度较大时凝胶强度也较大，漂浮力较小。
4. 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。

了解更多请邮件至 qin.ren@ashland.com

read more

二甲双胍亲水凝胶骨架片 漂浮行为研究

点击查看



双螺杆挤出制备 二甲双胍缓释片

点击查看



亲水凝胶骨架片凝胶强度
是片剂耐受胃肠道挤压的
重要保证

点击查看



亲水凝胶骨架片水化后的
凝胶强度研究

点击查看



扫码关注 了解亚什兰医药技术服务



扫码关注我们



点击号内搜



搜索了解更多

阅读原文

喜欢此内容的人还喜欢

技术播报 | 固体分散体制剂服用后须防止体内重结晶

亚什兰医药技术服务

图&答 | 哪条吸湿曲线代表共聚维酮 Plasdone™ S-630 ?

亚什兰医药技术服务

亚什兰药用辅料登记号汇总

亚什兰医药技术服务