

Kollicoat® SR 30 D在二甲双胍缓释片中的应用

訾 鹏, 高 洁, 刘晓华
(巴斯夫(中国)有限公司, 上海 201206)

盐酸二甲双胍(MH)适用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病, 于1995年由百时美-施贵宝公司在美国上市, 2007年销售额达到27亿美元。MH半衰期短^[1], 因此分别用聚醋酸乙烯酯(PVA)、羟丙甲纤维素(HPMC)制备缓释片。

1 材料

MH原药(过100目筛, 山东科源制药)、PVA(Kollidon® SR), PVA 30%水分散体(Kollicoat® SR 30 D)均由BASF公司提供, HPMC(Methocel® K100m, Dow公司), 微晶纤维素(Ceolus® pH101, 旭化成), 胶态二氧化硅(Cabot, 美国), 硬脂酸镁(湖州展望), 乳糖(flowlac100, 美剂乐)。

2 方法与结果

2.1 片剂的制备(表1)

表1 HPMC与PVA骨架片

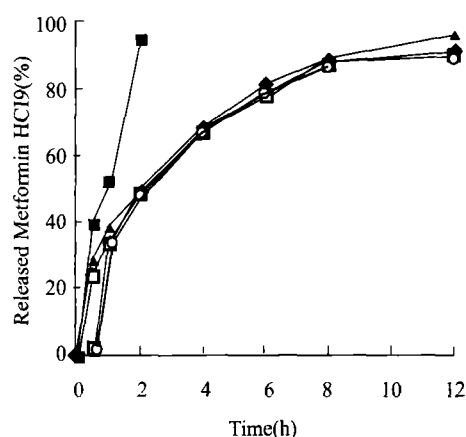
处方组分	HPMC骨架片		PVA骨架片	
	粉末直接压片	粉末直接压片	lot 1 ^[1]	lot 2 ^[1]
MH/g	500	500	500	500
HPMC/g	300	-	-	-
PVA/g	-	490	-	-
PVA 30%水分散体(以干物质计)	-	-	893.3	713.3
微晶纤维素/g	190	-	-	-
胶态二氧化硅/g	5	-	-	-
乳糖	-	-	125	-
硬脂酸镁/g	5	10	7	7
总计/g	1000	1000	900	721
片重/mg	1000	1000	900	721
硬度/kg	18.5	16.5	16.8	16.5
脆碎度/%	0.36	0.26	0.21	0.24

注: ^[1]采用制粒工艺, 参数为进风温度55~65℃、物料温度22~28℃、喷枪直径1.2mm、喷雾速率6g/min、雾化压力0.14 MPa, 采用顶喷工艺; 4种均为16mm×8mm的椭圆形片剂

HPMC流动性较差, 须添加胶态二氧化硅并配备强制饲料装置才能顺利压片。PVA制粒后, 颗粒流动性更佳, 只需添加适量润滑剂即可压片。

2.2 释放度考察

以纯化水1000ml为介质, 转速100r/min, 照中国药典2005年版附录XC第一法测定。分别于0.5、1、2、4、6、8和12h取样5ml, 过滤, 精密量取续滤液1ml, 置50ml量瓶中, 用水定容, 照UV法测定233nm处的吸收值。按C₄H₁₁N₅·HCl的吸收系数(E_{1cm}^{1%})为798计算释放量。结果见图1。



◆-HPMC骨架片; ■-PVA骨架片(粉末压片);
▲-lot 1; □-lot 2; ○-参比制剂
图1 各片剂的释放曲线

HPMC骨架片和lot 1、lot 2片的释放曲线均与市售对照品相似。Sahoo等^[2]报道40%的PVA(Kollicoat® SR)骨架片即可使盐酸普萘洛尔在12h内缓慢释放。但本研究中, 49%的PVA骨架片(粉末压片)无法使MH的释放符合要求, MH在2h即基本全部释放, 原因可能是MH的剂量较大(500mg)。

参考文献:

- [1] Corti G., Cirri M., Maestrelli F, *et al.* Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl-beta-cyclodextrin[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, **68**(2): 303-309.
- [2] Sahoo J, Murthy PN, Biswal S, *et al.* Comparative study of propranolol hydrochloride release from matrix tablets with KollidonSR or hydroxy propyl methyl cellulose[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008, **9**(2): 577-582.