

盐酸二甲双胍 HPMC 骨架片的实验研究*

徐群为 郝钦 朱向君¹

(江苏省药物研究所, 南京 210009; ¹南京华欣药业生物工程有限公司, 南京 210002)

摘要 用 HPMC 为骨架材料, 用湿法制粒, 将水溶性药物盐酸二甲双胍制成缓释骨架片, 考察了 HPMC 的用量、粘度、粘合剂种类如乙醇、乙基纤维素、丙烯酸树脂等对药物体外释放速率的影响。通过正交实验设计方法进行处方筛选及实验研究制成盐酸二甲双胍缓释片。结果表明盐酸二甲双胍缓释片的体外释放行为均符合 Higuchi 方程 ($Q=28.63t^{1/2}+12.61$, $r=0.9953$); 处方中粘合剂种类和 HPMC 用量对该缓释片的释药速率有显著性影响, 而 HPMC 粘度对其释药速率的影响不太显著。

关键词 盐酸二甲双胍; 羟丙基甲基纤维素; 骨架片; 正交实验设计; 缓释

盐酸二甲双胍 (metformin hydrochloride, 1) 是一种双胍类口服降糖药物, 它有促进脂肪组织对葡萄糖的摄取和利用, 增强糖的无氧酵解等功效。对成年型糖尿病疗效最好, 对幼年稳定型糖尿病人也有一定疗效^[1]。该药普通制剂临床口服 1 日 3 次, 每次 500 mg, 药物体内维持时间短, 约 2 h, 使血药浓度波动较大。为更好地发挥它的降血糖作用, 减少每天服用次数以降低副作用 (如乳酸中毒症), 而达到药物作用持久的目的, 本文选用水凝胶骨架材料 HPMC 制成水溶性药物 1 缓释片, 并对影响药物释放的因素进行了实验研究。

1 仪器与药品

1 原料 (江苏昆山制药总厂); HPMC (Methocel K4M、K15M、K100M 均由英国 Colortron Co. 提供); 丙烯酸树脂 III 号 (江苏连云港制碘厂); 乙基纤维素 EC (昆山年沙化工厂); 其它试剂均为分析纯。1 普通片 (江苏常州第二制药厂); ZRC-4 智能溶出仪 (天津大学无线电厂); 754 紫外-可见分光光度计 (上海第三分析仪器厂); 异型压片机 (上海远东制药机械有限公司)。

2 方法与结果

2.1 1 缓释 (骨架) 片 制 备

取 1 原料、HPMC 适量过 100 目筛, 充分混合, 加粘合剂, 过 24 目筛制软材, 置 60 °C 烘箱内

干燥, 取出用 24 目筛整粒, 压片前加入约 1% 硬脂酸镁混匀, 压制成异型片, 压力为 5 kg/cm²。

2.2 含量测定

取 1 缓释片 20 片, 研细, 精密称取适量 (约相当于 1 10 mg) 置 100 ml 量瓶中, 加水 75 ml, 充分振摇 15 min 使其溶解, 加水稀释至刻度, 摆匀, 滤过, 弃去初滤液, 精密量取续滤液 5 ml 置 100 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摆匀, 在 233 nm 波长处测定吸收度, 计算其含量。

2.3 释放度测定

取 1 缓释片, 照中国药典 1995 年版附录释放度测定第一法, 采用转篮法, 以水 1000 ml 为溶出介质, 转篮转速为 100 r/min, 温度 37 ± 0.5 °C, 每次同时测定 6 片。依法操作, 每隔一定时间取释放液适量 (同时补充同体积的空白介质)。精密量取滤液 2 ml, 置 100 ml 量瓶中, 用水稀释至刻度, 照分光光度法, 在 233 nm 波长处测定吸收度 (A), 按 C₄H₁₁N₅HCl 的吸收系数 E = 798 计算, 即得。

2.4 标准曲线

精密称取 1 约 10 mg, 置 100 ml 量瓶中, 加水 75 ml, 充分振摇 15 min, 使其溶解, 加水稀释至刻度, 摆匀。分别吸取 1、2、3、5、7、9 ml 置 100 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摆匀。在 233 nm 波长处测定吸收度, 以吸收度 A 值对浓度 C 做线性回归得标准曲线方程为: $C = 12.908A - 0.1668$, $r = 0.9999$ ($n = 6$)。

2.5 回收率

精密称取 1 缓释片主药量的 80%、100%、120% 各 1 份，分别加入适量辅料，置于 100 ml 量瓶中，加水 75 ml，充分振摇 15 min，使其溶解，加水稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液 2 ml 置于 100 ml 量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，在 233 nm 波长处测定吸收度，计算回收率平均值为 98.5%，SD 为 0.54%。

2.6 正交试验设计

Tab 2. Analysis of orthogonal experimental design

Formula No.	Factor			Date of Experiment result		
	A	B	C	F ₁	F ₈	Y = F ₁ + F ₈
1	A ₁	B ₁	C ₁	50.8	91.4	142.2
2	A ₁	B ₂	C ₂	43.2	93.4	136.6
3	A ₁	B ₃	C ₃	48.4	97.6	146.0
4	A ₂	B ₁	C ₂	38.7	88.1	126.8
5	A ₂	B ₂	C ₃	45.4	94.0	139.4
6	A ₂	B ₃	C ₁	71.6	92.1	163.7
7	A ₃	B ₁	C ₃	36.3	85.6	121.9
8	A ₃	B ₂	C ₁	85.0	86.9	171.9
9	A ₃	B ₃	C ₂	47.3	89.7	137.0
K1	141.6	130.3	159.3			
K2	143.3	149.3	133.5			
K3	143.6	148.9	135.8			
ΔK	2	19	25.8			

F₁、F₈ 为药物在 1h 和 8h 的累积释放百分率；Y 为试验结果的综合溶出百分率。K1、K2、K3 分别为各因素下三次试验综合溶出百分率的均数。

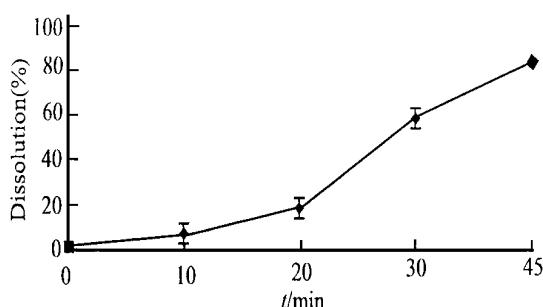


Fig 1. The curves of release rates of ordinary tablets of metformin hydrochloride

3 讨论

1) 本实验所筛选出的处方 4 和处方 A1B1C2 制备的盐酸二甲双胍缓释片其体外释药行为均符合 Higuchi 方程（其释药百分数与时间的平方有良好的线性关系，其相关系数 r 均大于 0.99）。

经预试验，初步确定三因素，三水平设计如表

1。分别按上述制备方法进行正交实验设计，对正交试验结果进行处理，如表 2。

Tab 1. Experiment factor and level

Level	Viscosity of HPMC	Amount of HPMC mg/tab	Sort of adhesive
	(A)	(B)	(C)
1	40000CPS	250	Eudragit III
2	15000CPS	150	EC
3	100000CPS	75	Alcohol

根据以上结果选择处方 4 和处方 A1B1C2。将二者分别与市售普通片的体外释放结果相比较，见图 1、图 2。

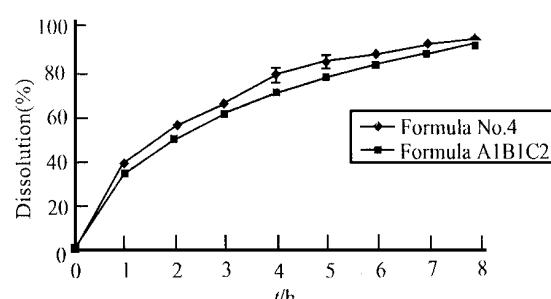


Fig 2. The curves of drug release rates of sustained tablets of metformin hydrochloride

2) 实验结果表明粘合剂对释药速率的影响中依次是乙醇 > 乙基纤维素 (EC) > 丙烯酸树脂，以乙醇的粘合力最大，所制成的颗粒最紧，缓释效果最强。

3) 骨架片中 1 的释放随 HPMC 用量的增加而减缓，骨架片中 HPMC 用量对改变释药速率有

显著性差异, 是由于形成的水凝胶骨架层增厚, 从而使药物扩散及凝胶骨架溶蚀减慢^[2, 3]。

4) 3种不同粘度的 HPMC 制成的骨架片其释药速率无明显差异, 极差 ΔK 较小, 对实验指标影响不大, 从而说明在本实验范围内 HPM C 的粘度对水溶性药物 1 的释放影响不显著, 同文献报道^[4]结果一致。

1995. 8

- 2 曾环想, 潘卫三. 法莫替丁缓释片的制备工艺及其体外释放特性的研究. 中国药学杂志, 1997, 32(4): 213
- 3 董志超, 蒋雪涛. 羟丙基甲基纤维素的性质对药物亲水性骨架片溶出度的影响. 药学学报, 1994, 29(12): 920
- 4 Guoje Xu, Hisakazu Sunada. Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(3): 483

参 考 文 献

- 1 胡熙明, 张立平主编. 中国药物大全. 北京. 人民卫生出版社.

Study on HPMC Matrix Tablets of Metformin Hydrochloride

XU Qun-Wei, HAO Qing, ZHU Xiang-Jun¹

Jiangsu Institute of Materia Medica, Nanjing 210009; ¹ Nanjing Huixin Pharmaceutical and Bioengineering Co. Ltd Nanjing 210002

Abstract The HPMC matrix tablets of Metformin hydrochloride (MH) was compressed by using wet method. The effect of the amount, viscosity of hydroxypropylmethylcellulose and species of bonding agent such as ethyl cellulose, alcohol, Eudragit III on the MH release rate from matrix tablets was investigated. The experimental design using orthogonal table has shown that the amount and species of bonding agent were affected in the MH release rate from matrix tablets and the viscosity of HPMC was not significant.

Key words Metformin hydrochloride; HPMC; Matrix tablets; Orthogonal design; Sustained release

文摘 005】醋氯芬酸抑制大鼠佐剂关节炎及小鼠迟发型超敏反应 戴岳,于得志,禹志领,王志刚,陈焱. 中国现代应用药学杂志, 1999, 16(1): 12

目的:研究醋氯芬酸对佐剂关节炎大鼠的治疗作用及对迟发型超敏反应的抑制作用。方法:大鼠足跖及尾部注射弗化完全佐剂,形成实验性关节炎,19 d后明显出现继发性反应,此时分组给药,观察醋氯芬酸对关节炎大鼠左、右后足跖肿胀及胸腺、脾脏和肾上腺重量的影响。此外,分别于抗原攻击前后给药,观察醋氯芬酸对 SRBC 或 PC 所致小鼠迟发型超敏反应的抑制作用。结果:醋氯芬酸明显抑制关节炎大鼠的原发性和继发性足跖肿胀,并对大鼠的胸腺萎缩、脾脏和肾上腺增重具有对抗作用,其作用强度与等剂量双氯灭痛相近。醋氯芬酸于抗原攻击后给药,显著抑制 SRBC 或 PC 所致小鼠迟发型超敏反应,而抗原攻击前给药则无明显作用。结论:醋氯芬酸对大鼠佐剂关节炎具有治疗作用,其作用机制可能与其抗炎作用及对迟发超敏反应的抑制作用有关。

文摘 006】男性健康志愿者口服大剂量甲地孕酮的药物动力学和相对生物利用度 陈西敬,柳晓泉,于艳芳,于佳,陶龙玲,王广基,朱家壁. 中国临床药学杂志, 1999, 8(6): 336

目的:研究甲地孕酮胶囊剂的药物动力学和生物利用度。方法:10名健康志愿者,随机交叉 po 单剂量(160 mg)甲地孕酮胶囊或片剂,采用 HPLC 法测定血浆中甲地孕酮浓度,估算出药物动力学参数,以甲地孕酮片剂为标准,对胶囊剂的生物利用度和生物等效性进行评价。结果:胶囊剂和片剂分别在(3.50±0.71)和(4.40±0.84) h 达到峰值(117.1±49.5)和(125.6±19.7) ng/ml;两种制剂的消除半衰期分别为(32.5±4.97)和(32.3±4.74) h; AUC 分别为(2829.3±513.0)和(2784.2±618.9) ng·h/ml。药-时曲线符合一级吸收的二室模型。以参比制剂甲地孕酮片为标准,算得甲地孕酮胶囊的相对生物利用度为(102.6±7.71)%。结论:两种制剂具有生物等效性。