

中图分类号: R917; R977.1*5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0038-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.009



盐酸二甲双胍缓释片仿制药处方开发与体外溶出效果评价

尹朋朋, 许俊博[△], 刘茜英, 肖慧, 王丽伟

(华润双鹤药业股份有限公司, 北京 100102)

摘要:目的 开发盐酸二甲双胍缓释片仿制药处方, 并评价其体外溶出效果。方法 根据二甲双胍的本身理化性质和渗透泵缓释片处方设计要求, 以片芯处方中聚维酮 K30 的比例、十二烷基硫酸钠的比例、缓释层包衣增重为考察指标, 以累计释放度为评价指标, 筛选盐酸二甲双胍缓释片处方。结果 筛选出的处方为, 片芯中聚维酮 K30、十二烷基硫酸钠的比例分别为 5.0%, 2.0%, 缓释层包衣增重为 14%~16%。自研制剂与参比制剂在 pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水中的溶出曲线相似因子(f_2)均超过 70, 12 h 时的累计溶出度均超过 90%。结论 筛选出的盐酸二甲双胍缓释片处方符合质量要求, 自研制剂与参比制剂的体外溶出效果基本一致。

关键词: 盐酸二甲双胍缓释片; 渗透泵; 处方开发; 体外溶出效果

Generic Drug Formulation Development of Metformin Hydrochloride Extended - Release Tablets and *in Vitro* Dissolution Evaluation

YIN Pengpeng, XU Junbo, LIU Qianying, XIAO Hui, WANG Liwei

(China Resources Double - Crane Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing, China 100102)

Abstract: Objective To develop the formulation of the generic drug Metformin Hydrochloride Extended - Release Tablets, and to evaluate the *in vitro* dissolution. **Methods** Based on the physical and chemical properties of metformin and the design requirements of the osmotic pump extended - release tablet prescription, the proportion of polyvinylpyrrolidone K30, sodium dodecyl sulfate, and the weight gain of the sustained - release layer coating in the tablet core prescription were taken as the evaluation indexes, and the cumulative release rate was taken as the evaluation index to screen the prescription of Metformin Hydrochloride Extended - Release Tablets. **Results** The selected prescription was as follows: the proportion of polyvinylpyrrolidone K30 and sodium dodecyl sulfate in the core was 5.0% and 2.0%, respectively, and the weight gain of the extended - release layer coating was in the range of 14% - 16%. The similarity factor (f_2) of the dissolution curves of the self - developed formulation and the reference prescription in pH 1.0 hydrochloric acid solution, pH 4.5 acetate buffer solution, pH 6.8 phosphate buffer solution, and water all exceeded 70, and the cumulative dissolution rate within 12 h exceeded 90%. **Conclusion** The selected prescription of Metformin Hydrochloride Extended - Release Tablets can meet the quality requirements, and the *in vitro* dissolution effect of the self - developed prescription is similar to that of the reference prescription.

Key words: Metformin Hydrochloride Extended - Release Tablets; osmotic pump; prescription development; *in vitro* dissolution effect

盐酸二甲双胍为双胍类降血糖药, 不良反应小, 广泛用于治疗 2 型糖尿病。盐酸二甲双胍作为水溶性极好的药物, 生物利用度低, 半衰期波动较大, 临床使用时需反复给药以维持有效的血药浓度, 导致患者顺应性差, 服药后易引起胃肠道反应, 服药过量则会引起乳酸中毒^[1-3]。缓释制剂可有效降低盐酸二甲双胍的毒副作用, 减少给药次数, 增加患者的顺应性。目前上市的盐酸二甲双胍缓释片主要有骨架缓释片和渗透泵缓释片。本研究中以国家药品监督管理局《仿制药参比制剂目录(第三十五批)》推荐的盐酸二甲双胍缓释片的参比制剂(商品名 Fortamet, 规格为 1 g)为开发目标, 以自研制剂与参比制剂不同介质的溶出曲线相似因子(f_2)为评价标准, 对自研仿制药的处方组成进行了开发, 并

评价其体外溶出效果^[4-5]。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

HLSH2-6 型湿法混合制粒机(北京航空制造工程研究所); WBF-3G 型流化床干燥机(重庆英格造粒包衣科技有限公司); ZPS8 型旋转式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); BGB-5F 型高效包衣机(浙江小伦制药机械有限公司); CDR-D30M 型激光打孔机(武汉克瑞斯光电技术有限公司); Quintix 125D-1CN 型电子天平(德国 Sartorius 公司, 精度为 0.01 mg); 1260-VWD 型高效液相色谱仪、Agilent 708 型溶出仪(美国 Agilent 公司); UV-2450 型分光光度计(日本 Shimadzu 制作所)。

第一作者: 尹朋朋, 男, 硕士研究生, 工程师, 研究方向为药物制剂处方和工艺开发, (电子信箱) yinpengpeng3@163.com。

[△]通信作者: 许俊博, 女, 硕士研究生, 副高级工程师, 研究方向为药物分析方法开发, (电子信箱) xujunbo623@163.com。

1.2 试药

盐酸二甲双胍对照品(寿光富康制药有限公司,批号为2019083,含量为99.7%);聚维酮K30(美国BASF公司,批号为21491188Q0);丙酮(批号为20190413),十二烷基硫酸钠(批号为20200215),均购自国药集团化学试剂有限公司;硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司,批号为20200330);欧巴代CA(批号为SH70915),欧巴代13B58894(批号为7HL53251),均购自上海卡乐康包衣技术有限公司;盐酸二甲双胍缓释片(Andrx Labs LLC,批号为480512A)。

2 方法与结果

2.1 样品含量测定

2.1.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:ECOSIL C₁₈柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:0.05%庚烷磺酸钠溶液(用10%磷酸溶液调pH至4.0) - 乙腈(84:16, V/V);流速:0.8 mL/min;检测波长:233 nm;柱温:35 °C;进样量:20 μL。理论板数按盐酸二甲双胍峰计不小于2 000。

2.1.2 溶液制备

取盐酸二甲双胍对照品适量,精密称定,用溶出介质溶解并稀释成质量浓度为100 μg/mL的对照品贮备液和20 μg/mL的对照品溶液。

取盐酸二甲双胍缓释片10片,研细,取细粉50 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加缓冲液(0.1 mol/L盐酸溶液750 mL + 0.2 mol/L磷酸钠溶液250 mL,混匀)100 mL,振摇15 min使盐酸二甲双胍溶解,用缓冲液定容,摇匀,滤过,弃去初滤液30 mL,精密量取续滤液2 mL,置25 mL容量瓶中,用流动相定容,摇匀,作为供试品溶液。

2.1.3 方法学考察

线性关系考察:精密量取2.1.2项下对照品贮备液5 mL,共6份,分别置200, 100, 50, 25, 10, 5 mL容量瓶中,加流动相定容,即得系列质量浓度的对照品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,以质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 113\ 346 X + 17\ 902$ ($r = 0.999\ 6, n = 6$)。结果表明,盐酸二甲双胍对照品溶液的质量浓度在2.5 ~ 100 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密量取2.1.2项下对照品溶液适量,按2.1.1项下色谱条件连续进样测定5次,记录峰面积。结果的RSD为0.20% ($n = 5$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取样品6份,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果样品中盐酸二甲双胍的平均含量为98.89%,RSD为0.17% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

2.2 参比制剂解析

处方解析:参考文献[6-7],参比制剂片芯处方为

盐酸二甲双胍、聚维酮K30、十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,压片后使用以醋酸纤维素为主成分的欧巴代CA包衣粉进行包衣,将包完缓释层的包衣片进行激光打孔,完成激光打孔的包衣片外层继续包普通胃溶型包衣粉,即得成品。

溶出曲线考察:盐酸二甲双胍原料药为生物药剂学分类系统(BCS)Ⅲ类化合物(高溶解度、低渗透性),溶解度不受溶液pH影响,在不同pH值溶出介质中的溶出曲线应无差异。参考2020年版《中国药典(四部)》通则0931 溶出度与释放度测定法^[8]、《美国药典》^[9]及文献[10-11]进行开发,溶出介质选择900 mL的pH 1.0盐酸溶液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、水,采用桨法以100 r/min的转速进行考察。根据盐酸二甲双胍渗透泵片的24 h缓释时间,初步确定取样点为1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 h。结果盐酸二甲双胍在4种溶出介质中的溶出度均随时间的延长呈逐渐增加趋势,12 h累计溶出度均超过90%,溶出曲线基本一致,符合BCS Ⅲ类化合物的溶出曲线规律。详见表1。

表1 参比制剂在不同溶出介质中的累计溶出度(%)

Tab. 1 Cumulative dissolution profile of reference preparations in different dissolution media (%)

时间	pH 1.0 盐酸溶液	pH 4.5 醋酸盐缓冲液	pH 6.8 磷酸盐缓冲液	水
1 h	7	9	8	9
2 h	18	22	21	20
4 h	38	41	40	37
6 h	52	51	54	49
8 h	75	74	73	72
10 h	80	81	82	82
12 h	93	92	92	91
16 h	95	95	97	94

2.3 自研制剂处方开发

2.3.1 溶出曲线考察

自研制剂的溶出曲线应与参比制剂一致,故采用桨法(转速为100 r/min),溶出介质选择900 mL水。根据国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布的《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》中 f_2 的选点要求,“连续两点溶出量均达85%以上,且差值在5%以内可作为考察截止点。相似因子(f_2)法最适合采用3~4个或更多取样点且应满足下列条件:1. 应在完全相同的条件下对受试样品和参比样品的溶出曲线进行测定。2. 两条溶出曲线的取样点应相同。时间点的选取应尽可能以溶出量等分为原则,并兼顾整数时间点,且溶出量超过85%的时间点不超过1个”。自研制剂选择溶出1, 2, 4, 8, 12 h时的溶出度进行 f_2 比较。

2.3.2 处方考察

考察成分选择:为提高自研制剂与参比制剂生物

等效性试验的成功率,根据人用药品注册技术国际协调会(ICH)M9指导原则^[12],理想状态下,自研制剂的辅料应模仿参比制剂。参比制剂片芯处方由主药、十二烷基硫酸钠、聚维酮K30和硬脂酸镁组成,缓释层包衣主成分为醋酸纤维素。十二烷基硫酸钠和聚维酮K30在处方中作为助溶剂和助悬剂,硬脂酸镁作为压片过程中的润滑剂。故拟订自研制剂辅料种类与参比制剂相同。盐酸二甲双胍为BCS III类化合物(高溶解度、低渗透性),制剂溶出度受原料药粒径和硬脂酸镁疏水性的影响较小。片芯处方中的十二烷基硫酸钠和聚维酮K30的比例会直接影响片芯形成混悬状态的时间,从而影响药物的释放;缓释包衣层欧巴代CA的厚度会影响水分进入片芯的时间,从而影响药物的释放速率。因此,重点对十二烷基硫酸钠和聚维酮K30的比例及缓释包衣层的包衣增重进行考察。

聚维酮K30比例考察:聚维酮K30在处方中作为黏合剂,可增加片芯的可压性;同时作为高分子材料,可使溶解的药物悬浮在包衣片中,防止未溶解的原料药颗粒沉降而阻挡其从孔中流出;也作为助悬剂和助推剂使用^[13-14]。故聚维酮K30的比例直接影响缓释片的体外释放度和体内吸收效果。根据《药用辅料手册》的推荐用量,分别在处方中添加2.0%(处方1)、3.0%(处方2)、4.0%(处方3)、5.0%(处方4)和6.0%(处方5)比例的聚维酮K30进行制粒、压片、包衣和打孔,考察在水中的累计溶出度,并与参比制剂进行比较。结果随着聚维酮K30比例的提高,自研制剂的累计溶出度逐渐降低,处方4与参比制剂的溶出效果最接近,故聚维酮K30的比例选择5.0%。详见表2。

表2 不同比例聚维酮K30自研制剂在水中的累计溶出度(%)

Tab.2 Cumulative dissolution profile of self-developed preparations prepared with different ratios of polyvinylpyrrolidone K30 in water (%)

时间	聚维酮K30添加量					参比制剂
	2.0%	3.0%	4.0%	5.0%	6.0%	
1 h	8	7	8	9	8	9
2 h	27	25	25	22	20	20
4 h	46	44	44	41	40	37
8 h	90	82	77	71	65	72
12 h	97	96	93	93	90	91
f_2	52	61	68	82	74	

十二烷基硫酸钠比例考察:十二烷基硫酸钠在该处方中作为分散剂和助溶剂,可加快药物的溶解,同时使溶解的药物更易形成混悬状态悬浮在包衣片中^[15]。不同比例的十二烷基硫酸钠会影响药物的混悬状态,从而直接影响缓释片的体外释放度和体内吸收效果。

根据参比制剂逆向剖析结果,并结合《药用辅料手册》的推荐用量,分别在处方中添加1.0%(处方1)、1.5%(处方2)、2.0%(处方3)和3.0%(处方4)比例的十二烷基硫酸钠进行制粒、压片、包衣和打孔,考察在水中的累计溶出度,并与参比制剂进行比较。结果随着十二烷基硫酸钠比例的提高,自研制剂的累计溶出度逐渐升高,处方3与参比制剂的溶出效果最接近,故十二烷基硫酸钠比例选择2.0%。详见表3。

表3 不同比例十二烷基硫酸钠自研制剂在水中的累计溶出度(%)

Tab.3 Cumulative dissolution profile of self-developed preparations prepared with different ratios of sodium dodecyl sulfate in water (%)

时间	十二烷基硫酸钠添加量				参比制剂
	1.0%	1.5%	2.0%	3.0%	
1 h	6	7	8	7	9
2 h	15	17	25	22	20
4 h	34	30	38	42	37
8 h	63	66	70	78	72
12 h	88	90	93	95	91
f_2	66	69	79	70	

缓释包衣层增重考察:欧巴代CA包衣粉主要成分为醋酸纤维素。醋酸纤维素为半渗透性聚合物,包衣层厚度可显著影响释放速率,故考察包衣增重范围为10%~12%(处方1)、12%~14%(处方2)、14%~16%(处方3)和16%~18%(处方4)。结果处方3与参比制剂的溶出效果最接近,故缓释层包衣增重范围确定为14%~16%。详见表4。

表4 不同包衣增重范围自研制剂在水中的累计溶出度(%)

Tab.4 Cumulative dissolution profile of self-developed preparations prepared with different coating weight gain ranges in water (%)

时间	包衣增重				参比制剂
	10%~12%	12%~14%	14%~16%	16%~18%	
1 h	6	8	7	7	9
2 h	30	27	23	14	20
4 h	56	50	40	29	37
8 h	84	79	69	61	72
12 h	98	97	94	91	91
f_2	49	57	78	60	

2.3.3 最终处方确认

根据2.3.2项下处方考察结果,片芯中聚维酮K30、十二烷基硫酸钠的比例分别为5.0%,2.0%,缓释层包衣增重为14%~16%,按此制备自研制剂,并与参比制剂在4种溶出介质中的累计溶出度比较。结果自研制剂与参比制剂在4种溶出介质中各取样点的累计溶出度无明显差异, f_2 均高于70,12 h的累计溶出度均超过90%,释放趋势良好,表明自研制剂处方的重复性好,可

表5 参比制剂与自研制剂在4种溶出介质中的累计溶出度(%)

Tab. 5 Cumulative dissolution profile between self-developed preparation and reference preparation in four dissolution media (%)

溶出介质	样品	累计溶出度					f_2
		1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	
pH 1.0 盐酸溶液	参比制剂	7	18	38	75	93	88
	自研制剂	8	20	40	76	94	
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	参比制剂	9	22	41	74	92	74
	自研制剂	6	18	36	72	90	
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	参比制剂	8	21	40	73	92	84
	自研制剂	9	23	43	75	91	
水	参比制剂	9	20	37	72	91	80
	自研制剂	7	22	33	70	92	

有效保证产品的缓释效果,与参比制剂的相似性良好。详见表5。

3 讨论

3.1 渗透泵缓释原理

渗透泵缓释片由药物、半透膜材料、渗透压活性物质、推动剂等组成,以渗透压作为释药能源的控释片,主要分为单室渗透泵片和多室渗透泵片。盐酸二甲双胍缓释片作为单室渗透泵片,其基本结构为先将药物与适宜辅料压制成片芯,外包一层半透性膜,后用激光在膜上打小孔。口服该药后胃肠道水分透过半透膜进入片芯使药物溶解,受限于半透膜内的容积,在渗透压差和片芯溶胀的双重作用下,药物的近饱和浓度溶液不断通过激光孔移向片外,这样就使药物以恒定的速率释放到片外,故称为渗透泵。

渗透泵缓释片的渗透压为驱动力,以零级释放动力学为释药特征,在一定时间范围内能以恒定的释药速率释放药物,释药速率一般不受释放介质pH、搅拌速度、胃肠蠕动、食物等因素影响,能在12 h或24 h内维持恒定速率释放药物,减少用药频率。且体内外相关性较好,可避免普通口服制剂造成血药浓度波动较大,提高用药的安全性和有效性^[16-18]。

3.2 处方组成对溶出影响

聚维酮K30:聚维酮K30作为高分子材料,水分透过半透膜进入片芯后,聚维酮K30与水接触快速水化,形成一定黏度的药物混悬液,利用推进层高分子材料水化产生的溶胀压及渗透压,从释药孔中释放出,在处方中起助推和助悬作用。同时,在压片时起黏合剂作用。聚维酮K30在处方中用量过少,会导致片芯硬度低,无法满足包衣要求,也会因水化后溶胀和混悬作用不明显导致溶出度降低;用量过多,可能导致片芯硬度过大、水化速率变慢而溶出变慢,或溶胀过大、推力变大而溶出变快。因此,应严格控制处方中聚维酮K30的用量。

十二烷基硫酸钠:十二烷基硫酸钠在处方中作为分散剂和助溶剂使用,可加快药物溶解和形成混悬液的速率。用量过少,会导致药物溶解和形成混悬液的速率变慢,释药速率变慢;用量过多,会导致药物溶解和形成混悬液的速率变快,释药速率变快。因此,应严格控制处方中十二烷基硫酸钠的用量。

包衣增重:缓释层包衣主要由醋酸纤维素、少量增塑剂和致孔剂组成,是渗透泵系统的重要组成部分。包衣膜的半透性只允许水分子进入渗透泵中,而泵内的药物分子则不能通过半透膜进入胃肠道,可使药物释放不受pH值和胃肠道环境的影响。水分子进入渗透泵后,会迅速溶解制剂内部的助渗成分形成渗透压,从而推动药物由释药小孔释放出。渗透系统的释药速率与包衣膜的厚度成反比。随着包衣厚度的增加,水分子向膜内的渗透速率减慢,片芯的水化速率从而减慢,使药物释放速率变慢。包衣厚度过小,会导致包衣层无法承受渗透压而发生破裂变形等,引起药物突释^[19]。因此,需将包衣增重控制在合适的范围。

其他:除片芯处方和缓释层包衣增重外,释药孔大小也是影响渗透泵片的重要因素。释药孔太大,会导致溶质从释药孔快速扩散,达不到缓释效果;释药孔太小,会阻止药物从孔内释放^[20-21]。本研究为仿制药项目,将释药孔做成与参比制剂同样大小即可,不做更多详细研究。

3.3 小结

筛选出的处方为片芯中聚维酮K30、十二烷基硫酸钠的比例分别为5.0%、2.0%,缓释层包衣增重为14%~16%。自研制剂与参比制剂在4种不同溶出介质中的溶出效果基本一致,自研制剂质量稳定可控。

参考文献

- [1] GARRY G, JEROREN P, MANIT A, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin[J]. Clin Pharmacokinet, 2011, 50(2): 81-98.
- [2] UTTAM KM, BAPPADITYA C, FARIA GS. Gastro-retentive drug delivery systems and their *in vivo* success: A recent update[J]. Asian J Pharm Sci, 2016, 11(5): 575-584.
- [3] SCHWARTZ SL, GORDI T, HOU E, et al. Clinical development of metformin extended-release tablets for type 2 diabetes: An overview[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2008, 4(9): 1235-1243.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则[A/OL]. (2016-03-08) [2023-09-13]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=d1f836895e2cf93933e5c4c7d586d6e0>.
- [5] 胡昌勤, 潘瑞雪. 溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(1): 44-51.
- [6] 尹飞, 李威, 潘卫三. 盐酸二甲双胍渗透泵控释片的制备