

正交试验优选格列美脲二甲双胍双层片的处方研究

许莉莉^{1,2}, 张俊伟², 王杏林^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 研究格列美脲二甲双胍双层片的最佳处方和制备工艺, 以期得到溶出度和有关物质均优于原研片 Amaryl[®] M 的复方制剂。**方法** 以格列美脲溶出度为考察指标, 采用单因素试验和正交设计试验, 对格列美脲二甲双胍双层片的处方和制备工艺进行优化。**结果** 按优化得到的处方工艺制备的格列美脲二甲双胍双层片中格列美脲在各种介质中的溶出度以及盐酸二甲双胍在 10 min 左右达到全溶出情况, 与 Amaryl[®] M 基本一致; 在高温条件下放置 10 d 后, 杂质的增长与 Amaryl[®] M 相比减少了 0.507%。**结论** 制备的格列美脲二甲双胍双层片处方合理、工艺可行, 较原研片具有明显优势。

关键词: 格列美脲盐酸二甲双胍双层片; 格列美脲; 盐酸二甲双胍; 处方优化; 正交试验

中图分类号: R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)01-0029-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.01.008

Formula optimization of Glimepiride and Metformin Hydrochloride Bilayer Tablets by orthogonal test

XU Li-li^{1,2}, ZHANG Jun-wei², WANG Xing-lin²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To obtain the compound tablet that dissolution and related substance of glimepiride better than the original product Amaryl[®] M through investigating the preparation process and the optimal formulation of Glimepiride and Metformin Hydrochloride Bilayer Tablets. **Methods** The formulation of glimepiride and metformin hydrochloride Bilayer Tablets was optimized in terms of the dissolution of glimepiride by single factor test and orthogonal test. **Results** The products formulated with the optimum techniques had the similar dissolution profile of glimepiride in different solution and metformin hydrochloride within 10 min comparing to the original product Amaryl[®] M. After being stored under high temperature for 10 d, the increase of impurities was reduced by 0.507%. **Conclusion** This prescription and technology of Glimepiride and Metformin Hydrochloride Bilayer Tablets are reasonable and effective, and have the obvious advantages compared to the original product.

Key words: Glimepiride and Metformin Hydrochloride Bilayer Tablets; glimepiride; metformin hydrochloride; formulation optimization; orthogonal test

格列美脲与盐酸二甲双胍均为治疗 2 型糖尿病的药物, 是磺酰脲类和双胍类降糖药物中最具代表性的产品, 服用人群众多。两者联合应用的协同效果显著, 能有效降低糖化血红蛋白值^[1-3]。将两者制成复方制剂服用方便, 患者依从性好。法国赛诺菲-安万特公司的产品格列美脲二甲双胍片(规

格 2 mg/500 mg, 商品名 Amaryl[®] M) 为普通复方片剂, 已在全球十多个国家获准上市。在国内已获国家食品药品监督管理局批准临床研究。

双层片是一种含有双层结构的新型双相释药系统, 其结构随设计目的不同而异。与普通单层片相比, 双层片在临床应用上有诸多优势, 它不仅可

收稿日期: 2012-10-22

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(2010CB735602, 2012CB724002)

作者简介: 许莉莉, 女, 硕士研究生, 主要从事药物制剂和质量分析方向的研究。Tel: 13752651875 E-mail: xulili.3684550@163.com

*通信作者 王杏林, 女, 研究员, 主要从事药物制剂和质量分析方向的研究。Tel: (022) 23006885 E-mail: wangxl@tjpr.com

将两种药物或同一种药物以不同释放模式组合在一起达到理想的药动学行为,而且能提高有配伍反应药物的稳定性,还能赋予片剂特殊的功能,如黏附、漂浮等,因而在口服缓控释制剂领域已得到广泛应用^[4]。格列美脲二甲双胍片的处方前研究结果表明,格列美脲与盐酸二甲双胍两种主药直接接触会导致格列美脲相关杂质快速增长,在 60 °C 条件下放置 10 d 后,与盐酸二甲双胍混合的格列美脲与单独放置的格列美脲相比总杂质增加约 1.3%。为了减少两者的相互作用,本实验在该复方片的制备工艺上选择两主药分开制粒制备双层片的研究方法,以期能得到稳定性优于原研片的复方制剂。

1 仪器与试药

1.1 仪器

AO 型台式微型气流粉碎机(宜兴清新粉体机械公司),BT-9300HT 型激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司),SHK-6 型湿法快速混合制粒机(西安润天制药机械有限公司),A-7122REV 型 Uni-Glatt 流化床(德国 Glatt 公司),ZPW23 型旋转式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司)。ZRS-8G 溶出度仪(天津大学无线电厂),安捷伦 1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)。

1.2 试药

格列美脲原料(重庆赛维药业有限公司,质量分数 99.97%,批号 GL20110601);盐酸二甲双胍原料(天津太平洋化学制药有限公司,质量分数 99.92%,批号 EJ110604);Amaryl[®] M(格列美脲二甲双胍片,韩国 Handok 制药公司,批号 A3FQ042);万苏平[®](格列美脲片,上海亚邦生化制药股份有限公司,批号 1105705);格华止[®](盐酸二甲双胍片,中美上海施贵宝制药有限公司,批号 1112070)。

乳糖(荷兰 Friesland Foods Domo 公司,批号 10530612);微晶纤维素 PH101(美国 FMC 公司,批号 P108819440);淀粉(安徽山河药用辅料有限公司,批号 100703);交联聚乙烯吡咯烷酮(交联 PVP XL,领先特品化学有限公司,批号 20100318);交联羧甲基纤维素钠(交联 CMC-Na,德国瑞登梅尔父子公司,批号 3201002064);泊洛沙姆 188(德国巴斯夫公司,批号 WPWA544C);羧甲基淀粉钠(CMS-Na,苏州依俐法化工有限公司,批号 20091223);聚山梨酯 80(上海申宇医药化工有限公司,批号 20100413);十二烷基硫酸钠(SLS,广州市南加化工有限公司,批号 20090817);聚乙烯

吡咯烷酮(PVP K-30,德国巴斯夫公司,批号 G91877PT0);羟丙基甲基纤维素 E-50(HPMC E-50,上海昌为辅料公司,批号 100521);羟丙基纤维素(HPC-L,日本曹达株式会社,批号 NAF-3211);硬脂酸镁(辽宁奥达制药有限公司,批号 20101219)

2 方法与结果

2.1 格列美脲、盐酸二甲双胍与辅料直接接触的稳定性考察

分别取格列美脲、盐酸二甲双胍两种主药与乳糖、微晶纤维素、淀粉、交联 CMC-Na、交联 PVP XL、CMS-Na、泊洛沙姆 188、聚山梨酯 80、SLS、PVP K-30、HPMC、HPC、硬脂酸镁按比例混合均匀,置 60 °C、强光照射(4 500±500)lx、高湿(RH 90%±5%)条件下放置 10 d,取样检查。结果表明,格列美脲、盐酸二甲双胍与各种辅料直接接触下均稳定,可用于处方设计。

2.2 格列美脲原料药的微粉化

格列美脲为水难溶性药物,在水中几乎不溶,主要在胃肠道吸收,药物的粒度可能对药物的溶出度影响较大,促进其快速溶出是处方筛选时的主要方向,而微粉化是促进药物快速溶出首选的技术手段。因此在研究初期即开始对其进行微粉化研究。采用气流粉碎机对格列美脲微粉化,并采用激光粒度分析仪测定,取 D_{90} 值分别约为 2.5、20、75 μm 的格列美脲,分别制备双层片,测定格列美脲溶出曲线。结果表明,2.5、20 μm 粒径的双层片均较 75 μm 的双层片溶出快,而 20 μm 、2.5 μm 两种粒径间差异无显著性。故确定控制格列美脲的粒径为 20 μm 。

2.3 格列美脲溶出度检查的 HPLC 法

参考文献报道的进口格列美脲片(亚莫利[®],法国赛诺菲-安万特公司)的检查方法^[5]。采用高效液相色谱法,以十八烷基硅胶色谱柱,0.01 mol/L 磷酸二氢氨溶液-甲醇(30:70)的流动相,在 228 nm 波长处进行测定。以 pH 7.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质,转速 75 r/min,分别于 5、10、15、30、45、60 min 取样,以峰面积计算溶出度。

2.4 格列美脲片处方的单因素筛选

2.4.1 增溶剂的选择 格列美脲为经微粉化粒径分布的 D_{90} 值为 20 μm 的原料药,处方中以淀粉为稀释剂,交联 PVP XL 为崩解剂,PVP K-30 为黏合剂,硬脂酸镁为润滑剂,分别以泊洛沙姆 188、SLS 和聚山梨酯 80 为增溶剂,制备格列美脲片。测定格列

美脲在不同时间点的溶出度，绘制溶出曲线，结果见图1。可见聚山梨酯80作为增溶剂时，格列美脲溶出度最佳，所以选择聚山梨酯80作为增溶剂。

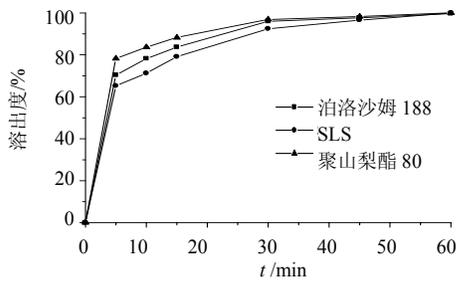


图1 增溶剂种类对格列美脲溶出的影响

Fig. 1 Effects of solubilizer types on dissolution of glimepiride

2.4.2 崩解剂的选择 在以上处方中，以聚山梨酯80为增溶剂，固定其他因素不变，以交联CMC-Na、交联PVP XL、CMS-Na为崩解剂，制备格列美脲片。测定格列美脲在不同时间点的溶出度，绘制溶出曲线，结果见图2。可见交联PVP XL作为崩解剂时，格列美脲溶出度最佳，所以选择交联PVP XL作为崩解剂。

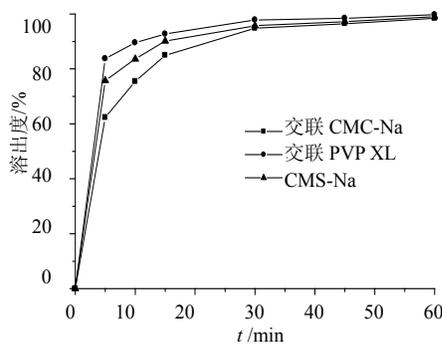


图2 崩解剂种类对格列美脲溶出的影响

Fig. 2 Effects of disintegrating agent types on dissolution of glimepiride

2.4.3 黏合剂的选择 在以上处方中，以聚山梨酯80为增溶剂，以交联PVP XL为崩解剂，分别以PVP K-30、HPMC E-50和HPC为黏合剂，制备格列美脲片。测定格列美脲在不同时间点的溶出度，绘制溶出曲线，结果见图3。可知，HPMC E-50作为黏合剂时，格列美脲溶出度最佳，所以选择HPMC E-50作为黏合剂。

2.5 格列美脲处方的正交试验优化

在单因素筛选的实验基础上，选择淀粉为稀释剂，交联PVP XL为崩解剂，聚山梨酯80为增溶剂，HPMC E-50为黏合剂，硬脂酸镁为润滑剂。选择影

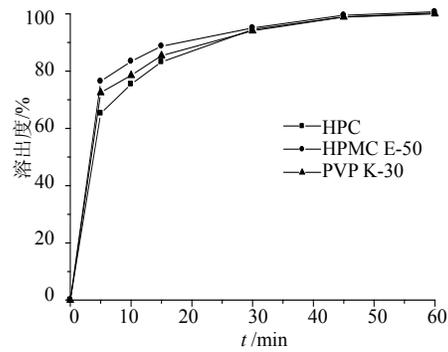


图3 黏合剂种类对格列美脲溶出的影响

Fig. 3 Effects of binder types on dissolution of glimepiride

响片剂处方质量的3个因素，即交联PVP XL (A)、聚山梨酯80 (B)、HPMC E-50 (C)，并根据该辅料的常用量选取3个水平，采用L₉(3⁴)正交设计表安排试验，将片剂的压力控制在5~7 kg，以格列美脲在15 min时的溶出度为考察指标，筛选最优化处方。因素水平见表1，结果见表2，方差分析见表3。

表1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素		
	A/mg	B/mg	C/%
1	5	0.5	2
2	10	1	3
3	15	2	4

表2 正交设计试验结果

Table 2 Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	空白列	溶出度/%
1	1	1	1	1	70.5
2	1	2	2	2	85.9
3	1	3	3	3	87.1
4	2	1	2	3	78.4
5	2	2	3	1	94.7
6	2	3	1	2	88.5
7	3	1	3	2	81.2
8	3	2	1	3	89.8
9	3	3	2	1	91.6
k ₁	81.167	76.700	82.933	85.600	
k ₂	87.200	90.133	85.300	85.200	
k ₃	87.533	89.067	87.667	85.100	
R	6.366	13.433	4.734	0.500	

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	显著性
A	77.047	2	183.445	$P < 0.01$
B	334.527	2	796.493	$P < 0.01$
C	33.606	2	80.017	$P < 0.05$
误差	0.42	2		

$$F_{0.05}(2,2)=19.00 \quad F_{0.01}(2,2)=99.00$$

由极差分析可知,各因素对药物溶出度影响程度大小顺序为: $B > A > C$, 方差分析结果可知,各因素对药物溶出度影响差异均具有显著性,故综合考虑最终确定复方片的处方为 $A_2B_2C_3$ 。格列美脲片的处方为格列美脲 2 mg, 淀粉 80 mg, 交联 PVP XL 10 mg (内加、外加均按照 1:1 的比例), 聚山梨酯 80 为 1 mg, 4% 的 HPMC E-50 的水溶液适量, 硬脂酸镁 1 mg。

2.6 格列美脲二甲双胍双层片的制备工艺

取经微粉化并经粒径测定合格的格列美脲,与稀释剂和内加崩解剂按处方量称定质量,置湿法制粒机中,混合均匀,加入含聚山梨酯 80 的 4% 的 HPMC 水溶液,制成适宜的软材,摇摆制粒机制湿颗粒,流化床干燥,整粒,加入外加崩解剂和润滑剂,混匀,即得。

本项目组有盐酸二甲双胍制剂多年的研究基础,故选择经规模化生产验证的处方及工艺。盐酸二甲双胍颗粒处方为:盐酸二甲双胍 500 mg,微晶纤维素 50 mg,4% 的 HPMC 水溶液适量,硬脂酸镁 5.5 mg。将盐酸二甲双胍粉碎,过筛。加入处方量微晶纤维素,置湿法混合快速制粒机混合均匀,加入 4% 的 HPMC 水溶液,制成适宜的软材,摇摆制粒机制成湿颗粒,流化床干燥,整粒,加入润滑剂,混匀,即得。

采用双层片压片机,将两种颗粒按比例压制上下层双层片。其中格列美脲片层质量约 0.13 g,二甲双胍片层质量约 0.58 g。

2.7 双层片性质考察

2.7.1 格列美脲的溶出度比较 将制备得到的格列美脲二甲双胍双层片与 Amaryl[®]M、万苏平[®]进行格列美脲的溶出度测定,比较三者溶出情况,验证处方及工艺。溶出曲线见图 4。可见格列美脲二甲双胍双层片中格列美脲的体外溶出情况与国外上市药品 Amaryl[®]M 基本一致,比国产万苏平[®]快,达到了预期的制备效果。

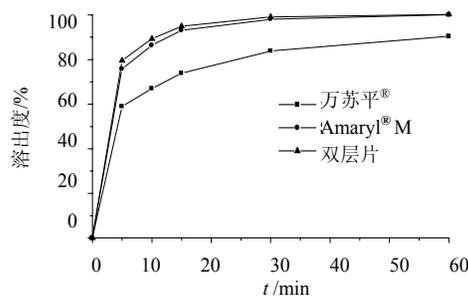


图 4 格列美脲溶出曲线的比较

Fig. 4 Comparison on dissolution curves of glimepiride

此外,本品与 Amaryl[®]M 进行了体外溶出度对比研究,包括以 pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液及水为溶出介质的 4 个条件。结果表明,本品中格列美脲溶出速度与 Amaryl[®]M 基本一致。格列美脲在各介质中随 pH 值的降低,溶出度依次减少,具有明显的 pH 值相关性。

2.7.2 盐酸二甲双胍的溶出度比较 将制备得到的格列美脲二甲双胍双层片与原研复方片 Amaryl[®]M、盐酸二甲双胍片格华止[®]进行盐酸二甲双胍溶出曲线测定,比较三者的溶出情况。

参考《中国药典》2010 年版二部中盐酸二甲双胍片溶出度检查方法,以 900 mL 水为溶出介质,转速为 50 r/min,于 5、10、20、30、45 min 时取样,以紫外分光光度法在 233 nm 波长处测定溶出度,溶出曲线比较结果见图 5。可见本品及 Amaryl[®]M 中盐酸二甲双胍在 10 min 左右达到全溶出,溶出情况基本一致,溶出速度均较格华止[®]稍快。

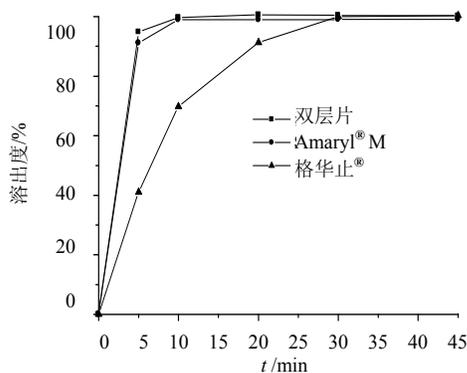


图 5 盐酸二甲双胍溶出曲线的比较

Fig. 5 Comparison on dissolution curves of metformin hydrochloride

2.7.3 有关物质检查 将制备得到的格列美脲二甲双胍双层片与原研复方片 Amaryl[®]M 在高温、

高湿、强光条件下放置 10 d, 进行格列美脲有关物质检查, 结果见表 4。可见格列美脲二甲双胍双层片与原研复方片 Amaryl[®] M 相比, 格列美脲

的杂质增长情况显著减小, 盐酸二甲双胍的杂质增长情况相当, 达到了改善格列美脲稳定性的研究目的。

表 4 格列美脲与二甲双胍有关物质检查结果
Table 4 Determination of related substances in glimepiride and metformin

放置时间和条件	双层片有关物质/%		Amaryl [®] M 有关物质/%	
	格列美脲	二甲双胍	格列美脲	二甲双胍
0 d	0.158	0.0294	0.163	0.0302
10 d	高温	0.217	0.0321	0.0324
	强光	0.195	0.0305	0.0303
	高湿	0.201	0.0317	0.0319

3 讨论

根据本项目组格列美脲相关项目的研究经验, 增溶剂的加入可能不利于格列美脲片的长期贮存, 主要是片剂外观会发黄变色。但在格列美脲微粉化后仍不能达到溶出要求的情况下, 参考文献方法^[6]加入聚山梨酯 80, 能够明显改善其溶出速度, 达到溶出要求。

对于盐酸二甲双胍颗粒稀释剂的筛选, 除微晶纤维素外, 还曾考察淀粉和乳糖, 但淀粉对二甲双胍可压性的改善稍差, 不能满足要求。另据文献报道^[7]乳糖与盐酸二甲双胍上的伯胺发生 Maillard 反应, 所以选择微晶纤维素为稀释剂。

盐酸二甲双胍原料可压性很差, 在颗粒的制备工艺中, 对方要求比较高, 否则易出现顶裂、片面松软、脆碎度差等问题, 上述经过处方工艺考察后的优选处方能够满足该双层片的制备需要。在溶出度考察中, 该处方的溶出明显快于格华止[®]。根据盐酸二甲双胍的临床应用经验, 溶出过快会导致患者吸收快, 从而引起恶心、呕吐等不良反应, 因此有必要在继续对方工艺改进以降低溶出速度, 增加患者依从性。盐酸二甲双胍在水中易溶, 根据格华止[®]层层溶蚀的溶出现象分析, 在优化处方工艺方面可通过增加崩解时间来降低溶出速度, 使其与原

研片的溶出曲线达到一致。

参考文献

- [1] González-Ortiz M, Guerrero-Romero J F, Violante-Ortiz R, *et al.* Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(6): 376-379.
- [2] Bermúdez-Pirela V J, Cano C, Medina M T, *et al.* Metformin plus low-dose glimeperide significantly improves Homeostasis Model Assessment for insulin resistance (HOMA (IR)) and beta-cell function (HOMA (beta-cell)) without hyperinsulinemia in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Ther*, 2007, 14(2): 194-202.
- [3] 荣佐民. 格列美脲与二甲双胍联合应用治疗 2 型糖尿病 68 例的临床观察 [J]. *当代医学*, 2012, 18(7): 50-51.
- [4] 杨美燕, 范云周, 高春生. 双层片双相释药系统研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(23): 1777-1779.
- [5] 杨小菊, 谢沐风. 不同厂家格列美脲片溶出度的比较 [J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(10): 758-761.
- [6] 罗小荣, 靳祖英, 付玉林, 等. 格列美脲片制备工艺改进 [J]. *中国药业*, 2008, 17(10): 47.
- [7] Ahmad M Z, Kumar V, Kumar A, *et al.* Drug-excipient(s) interactions and compatibility study: A Review [J]. *J Pharm Res*, 2010, 3(9): 2092-2095.