

Development and Evaluation of a Novel Compound Pellet Dosage Form Containing Controlled-Release Metformin Hydrochloride and Immediate-Release Vildagliptin

Li-hong WANG

Department of Pharmaceutical Engineering,
Qingdao University of Science & Technology,
Qingdao, China

SUMMARY. The aim of this study was to develop a compound pellet dosage form containing controlled-release metformin hydrochloride (MH) and immediate-release vildagliptin (VG). High-dose MH was first formulated with a sustained-release matrix using hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) K15M in conjunction with extrusion-spheronization (E-S) technology. Then, an insoluble barrier membrane composed of Surelease® and the hydrophilic pore former HPMC E5 was coated onto the matrix pellets to further control MH release. Finally, a low dose of VG was layered outer the MH-coated pellets to serve as an immediate-release layer. Four different dissolution media (pH 1.0-7.0) were analyzed to determine the *in vitro* release behaviors of our compound pellet preparation. The results of our analysis demonstrated that the prepared compound pellets achieve 24 h controlled release of MH and 10 min immediate release of VG in a pH-independent manner. Zero-order, first-order, Higuchi, and Ritger-Peppas models were used to estimate the release kinetics of MH and our analysis suggests that our compound pellet follows zero-order kinetics ($r = 0.9947$) through non-Fickian diffusion ($n = 0.8558$). Moreover, the compound pellets exhibited stable release behavior for both MH and VG after 3 months of storage at 25 °C/60% RH. These *in vitro* studies of our compound pellet preparation demonstrated satisfactory release kinetics; however, further studies are needed to confirm its performance *in vivo*.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue desarrollar una forma de dosificación de píldora compuesta que contenga hidrocloreto de metformina (MH) de liberación controlada y vildagliptina (VG) de liberación inmediata. La alta dosis de MH se formuló primero con una matriz de liberación sostenida usando hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K15M junto con tecnología de extrusión-esferonización (E-S). A continuación, se revistió una membrana de barrera insoluble compuesta de Surelease® y el formador de poro hidrófilo HPMC E5 sobre los gránulos de la matriz para controlar adicionalmente la liberación de MH. Finalmente, se colocó una dosis baja de VG en el exterior de los gránulos revestidos con MH para que sirviera como una capa de liberación inmediata. Se analizaron cuatro medios de disolución diferentes (pH 1,0-7,0) para determinar los comportamientos de liberación *in vitro* de nuestra preparación de gránulo compuesto. Los resultados de nuestro análisis demostraron que los gránulos compuestos preparados logran una liberación controlada de MH de 24 h y una liberación inmediata de 10 min de VG de una manera independiente del pH. Se usaron modelos de orden cero, primer orden, Higuchi y Ritger-Peppas para estimar la cinética de liberación de MH y nuestro análisis sugiere que el sedimento compuesto sigue una cinética de orden cero ($r = 0,9947$) a través de difusión no Fickiana ($n = 0,8558$). Además, los gránulos compuestos exhibieron un comportamiento de liberación estable, tanto para MH como para VG después de 3 meses de almacenamiento a 25 °C/60% de HR. Estos estudios *in vitro* de nuestra preparación de gránulo compuesto demostraron una cinética de liberación satisfactoria; sin embargo, se necesitan posteriores estudios para confirmar su desempeño *in vivo*.

KEY WORDS: compound pellets, *in vitro* release, metformin hydrochloride vildagliptin, sustained/controlled release.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wanglihong1230@163.com