

枸橼酸铋雷尼替丁胃漂浮缓释片的研究

任新荣¹, 王志国², 叶冠豪², 冯汉林^{1,2}

(1. 安徽中医学院 药学院, 安徽 合肥 230031; 2. 深圳海王生物工程股份有限公司, 广东 深圳 518057)

摘要: 目的 以羟丙甲基纤维素(HPMC)为骨架材料研制枸橼酸铋雷尼替丁胃漂浮缓释片。方法 采用单因素法考察 HPMC 的规格、硬脂酸的用量、交联聚维酮的用量及片剂硬度对片子漂浮性能和释放度的影响, 筛选处方; 并对研制样品进行初步稳定性实验。结果 优选处方为(*w*): 骨架材料羟丙甲基纤维素 20% 助漂剂硬脂酸 35% 交联聚维酮 2%。所制得的枸橼酸铋雷尼替丁胃漂浮缓释片 10 min 内起漂, 续漂时间在 20 h 以上, 体外释放均匀缓慢达到了缓释的效果。结论 该制剂制备工艺简单, 值得推广使用。

关键词: 枸橼酸铋雷尼替丁; 胃漂浮缓释片; 羟丙甲基纤维素

中图分类号: R 944.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1006-8783.2011.01.003

文章编号: 1006-8783(2011)01-0010-04

Study on ranitidine bismuth citrate intra-gastric floating sustained-release tablets

REN Xin-rong¹, WANG Zhi-guo², YE Guan-hao², FENG Han-lin^{1,2}

(1. College of Pharmacy Anhui University of Traditional Chinese Medicine Hefei Anhui 230031, China;

2. Shenzhen Haiwang Biological Engineering Co., Ltd., Shenzhen Guangdong 518057, China)

Abstract: Objective To prepare ranitidine bismuth citrate intra-gastric floating sustained-release tablets with hydroxypropylmethylcellulose(HPMC) as the matrix material. **Methods** The effects of the specification of HPMC, the amount of stearic acid and Polyvinyl polypyrrolidone(PVPP), solidity on the floatation and release behavior were investigated by single-factor tests to optimize the formulation; The stability of tablets were examined. **Results** HPMC (20%), stearic acid (35%) and PVPP(2%) were selected as excipients of the tablets. The beginning floating time of ranitidine bismuth citrate intra-gastric floating sustained-release tablets was less than 10 min, lasting for more than 20 h. The tablets had good behavior of floating and release characteristics. **Conclusion** The preparation process is simple, which is worth further development and application in the clinic.

Key words: ranitidine bismuth citrate; intra-gastric floating sustained-release tablets; hydroxypropylmethylcellulose

胃溃疡的发病率高,而且治疗需长期足量服药,若延长药物在胃部的作用时间能显著改善临床用药的不足。目前多数口服缓控释片剂在小肠上部吸收部位的滞留时间仅 2~3 h,而制成胃漂浮制剂后在胃内滞留时间可延长 2~3 倍,延缓释放并增加吸收^[1]。目前已上市胃漂浮剂型有胶囊、片剂、微丸、微囊等^[2]。胃漂浮制剂适用于在肠道内不稳定的药物或在胃部有专属性治疗的药物,如雷尼替丁、呋喃唑酮等^[3]。枸橼酸铋雷尼替丁(ranitidine bismuth citrate, RBC)是治疗消化性溃疡和根除幽门螺杆菌的化合物,具有抑制胃酸分泌、保护胃黏膜以及抗胃

蛋白酶活性和抗幽门螺旋杆菌的作用^[4]。雷尼替丁和枸橼酸铋的混合物于水中是混悬液,在体内不易被有效吸收,而 RBC 极易溶于水,提高了药物的溶解度,使药物易被吸收,本文以 RBC 为模型药物试制了 RBC 胃漂浮缓释片。

1 仪器和药品

1.1 药品

RBC 原料(自制, HPLC 检测, 质量分数 99.8%, 批号: 20090701); RBC 对照品(中国药品生物制品检定所, 质量分数 100.0%, 批号: 100957-

收稿日期: 2010-11-08

作者简介: 任新荣(1984-), 女, 硕士研究生, Email: renxinrong88@163.com; 通讯作者: 冯汉林(1966-), 男, 高级工程师, 硕士

研究生导师, 主要从事药物新剂型、新工艺及新药开发和应用, 电话: 0755-26013363, Email: fenghl1520@yahoo.cn。

网络出版时间: 2011-01-21 16:19 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1413.R.20110121.1619.006.html>

200801);羟丙甲基纤维素(HPMC,上海卡乐康有限公司,型号:K100LV,K4M,K15M);硬脂酸(湖南盛海华日制药有限公司);交联聚维酮(PVPP,美国国际特品公司);其他辅料均符合《中国药典》2010年版的规定;所用试剂均为分析纯。

1.2 仪器

YPD-200C片剂硬度仪(上海黄海药检仪器有限公司);UV-2401PC可见紫外分光光度计(日本岛津);DP-30单冲压机(北京国药龙立科技有限公司);BS2202S赛多利斯天平(德国Sartorius);ZRS-8G智能溶出实验仪(天津大学无线电厂)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

先将RBC原料过80目筛备用,与处方量辅料混匀,加黏合剂制软材,过24目筛制粒,50℃干燥2~3h,整粒,加入硬脂酸镁混匀,压片。

2.2 体外漂浮性能

取样品6片,投入1000 mL pH3的HCl溶液中,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转篮转速为100 r/min,观察片剂的漂浮性能,包括起漂时间和续漂时间。

2.3 体外释放度测定方法的建立

2.3.1 标准曲线 精密称取60℃真空干燥4h后的RBC对照品12.5 mg,置100 mL容量瓶中,用pH3的HCl溶液溶解定容至刻度,作为储备液。取储备液0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5 mL分别置10 mL容量瓶中,用pH3的HCl溶液定容至刻度,摇匀,得到一系列质量浓度分别为6.25、12.50、18.75、25.00、31.25、37.50、43.75 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,以pH3的HCl溶液做空白溶液,在 (314 ± 1) nm波长处^[5]测量吸光度,以吸光度(A)为横坐标,以质量浓度(ρ)为纵坐标,得标准曲线方程为: $\rho = 50.206A + 0.2627$ ($r = 0.9999$)。结果表明,质量浓度在6.25~43.75 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与吸光度成良好的线性关系。

2.3.2 精密度试验 取上述储备液配制成高、中、低3个质量浓度的溶液,分别重复测定5次,结果RSD值均小于2%,表明仪器精密度符合要求。

2.3.3 回收率试验 精密称取RBC原料100、125、150 mg各3份,分别加入处方量辅料,置100 mL容量瓶中,用pH3的HCl溶液稀释至刻度,摇匀,过滤,分别取滤液1 mL置50 mL容量瓶,用pH3的HCl溶液稀释至刻度,摇匀,制成低、中、高质量浓度(20、25、30 $\mu\text{g/mL}$)的溶液,作为供试品溶液。在314 nm波长处测定吸光度,代入标准曲线方程,计

算回收率,结果低、中、高浓度的回收率在99.4%~101.5%之间, $RSD < 2.0\%$,符合方法学要求。

2.3.4 体外释放度测定方法 取自制的样品,照《中国药典》2010年版二部附录XD第一法的释放度测定法,采用《中国药典》2010年版二部附录XC的溶出度测定第一法的装置,以pH3的HCl溶液1000 mL为释放介质,转速为100 r/min,依法操作,在规定的的时间点,分别取溶液10 mL,滤过,并及时在溶出杯中补充相同体积、相同温度的pH3的HCl溶液,取续滤液,用pH3的HCl溶液稀释成一定浓度的溶液,在314 nm波长处测定吸光度;另取RBC对照品适量,精密称定,加pH3的HCl溶液溶解并稀释成每1 mL中含RBC约25 μg 的溶液,同法测定。计算不同时间的药物浓度和累积释放度。

2.4 不同因素对片剂体外释放和漂浮性能的影响

2.4.1 HPMC的规格 分别采用HPMC 3个型号的K100LV、K4M、K15M作为骨架材料,用量均为片重的20%,其他原辅料量和工艺不变,按照保证片子在10 min内起漂的片剂硬度45 N压制片子,分别测定体外释放度(见图1)和漂浮特性。

结果表明:HPMC的型号对片剂漂浮影响不明显,对体外释放影响明显;较低黏度的K100LV的骨架缓释片缓释效果较差,K4M、K15M的缓释效果较好;K15M作为凝胶骨架材料时,前期释药偏快,原因可能与凝胶层形成过慢未能及时形成缓释屏障有关;单独使用K4M时,后期药物释放过快;故考虑将两者混合使用以调节释药速率。

2.4.2 HPMC K4M与K15M的配比 固定HPMC K4M与K15M用量为片重的20%,K4M与K15M的配比为1:1、1:3、3:1,其他原辅料量和工艺不变,按照保证片子在10 min内起漂的片剂硬度45 N压制片子,分别测定体外释放度(见图2)和漂浮特性。

结果表明:HPMC K4M与K15M用量比例改变对片剂漂浮影响很小;HPMC K4M与K15M的比例为1:1和1:3时,前期释药均较快,药物突释明显;当比例调节为3:1时,由于K4M占的百分比大,在片剂释药前期可以快速形成骨架凝胶层阻滞药物的释放,有效地避免突释,中、后期少量的K15M与K4M起协同作用,有效地维持了药物的缓慢释放,故采用K4M与K15M的配比为3:1。

2.4.3 硬脂酸的用量 其他原辅料量和制备工艺不变,每片含硬脂酸的量分别为30%、35%、45%,按照保证片子在10 min内起漂的片剂硬度45 N压制片子,分别测定体外释放度(见图3)和漂浮特性。

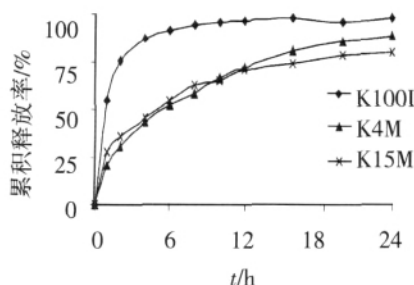


图 1 HPMC 的规格对药物释放的影响

Figure 1 Effect of the specification of HPMC on the release of RBC intra-gastric floating sustained-release tablets ($n=6$)

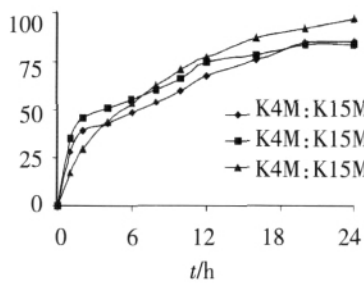


图 2 HPMC K4M 与 K15M 的配比对药物释放的影响

Figure 2 Effect of the different percentage of HPMC K4M and K15M on the release of RBC intra-gastric floating sustained-release tablets ($n=6$)

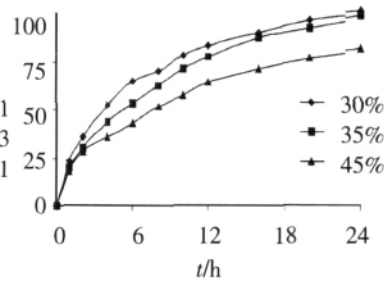


图 3 硬脂酸用量对药物释放的影响

Figure 3 Effect of the amount of stearic acid on the release of RBC intra-gastric floating sustained-release tablets ($n=6$)

结果表明:硬脂酸用量为 30% 时,片子在 pH3 的 HCl 溶液中起漂困难,起漂时间明显延长;随着硬脂酸用量的增大片子起漂时间变短,当硬脂酸含量为 45% 时,起漂时间明显加快,但有明显的阻滞药物释放的现象,片剂在后期释药不完全;因此选择硬脂酸用量为 35%。

2.4.4 PVPP 的用量 固定其他原辅料量和制备工艺不变,每片含 PVPP 的量分别为 0%、2%、5%,按照保证片子在 10 min 内起漂的片剂硬度 45 N 压制片子,分别测定体外释放度(见图 4)和漂浮特性。

结果表明:不含 PVPP 的片子起漂时间延长明显,PVPP 在 2% 以上时起漂时间均在 10 min 以内;随着 PVPP 含量增大会加快药物释放,当含量过大时,PVPP 能使片子快速膨胀和部分崩解,更多的释放介质进入片芯,导致药物释放过快而造成突释;故 PVPP 用量选 2% 为宜。

2.4.5 片剂硬度 在处方筛选过程中,发现让片剂快速起漂的压力范围随辅料比例的不同而不同,且压力对片剂的起漂起着关键的作用。固定处方的原辅料量和制备工艺,压制硬度分别为 30、40、50、60 N 左右的片剂,分别测定体外释放度(见图 5)和漂浮特性(见表 1)。

表 1 不同硬度片剂的漂浮性能

Table 1 The floating characteristics of different hardness tablets ($n=6$)

硬度 F/N	起漂时间 t/min	续漂时间 t/h
30	6.3 ± 0.1	>20.0
40	10.1 ± 0.2	>20.0
50	10.8 ± 0.2	>20.0
60	—	—

注:—表示不漂浮

结果表明:压力增大,片剂的起漂时间延长,片剂硬度在 60 N 以上时片剂不起漂,而且释放不完全;但压力过小,会影响片剂的成形性和不利于保存;片剂硬度应控制在 45 N 左右。

3 优化工艺验证

按照以下处方工艺制备片剂(w):RBC 原料为 43%、HPMC K4M 为 15%、HPMC K15M 为 5%、硬脂酸为 35%、PVPP 为 2%、硬脂酸镁适量,黏合剂为 50% 乙醇,控制压力为 45 N 左右。

制备 3 批样品,验证处方的可靠性及重复性,结果 3 批样品 10 min 内均起漂,释放度实验过程持续漂浮,药物累积释放度重现性良好(见图 6)。

4 质量考察

将工艺验证的样品分别在高温(60℃)、高湿(25℃,75%)、光照(4 500 LX)条件下放置 10 d,分别在第 5 天和第 10 天取样检查,检查项目包括外观性状、起漂时间、续漂时间、体外释放度。结果见表 2。

5 讨论

对于水溶性药物,HPMC 黏度越大,药物从缓释片中释放的速度越慢,当 HPMC 黏度增大到一定程度时,黏度的变化对药物释放的影响变得很弱^[6]。原因是低黏度 HPMC 的相对分子质量小,形成的凝胶骨架强度低,容易被溶蚀,而高黏度的 HPMC 形成的凝胶层牢固,能够阻滞片子内部药物的释放。但高黏度的 HPMC 水化形成凝胶的速率比低黏度的 HPMC 慢,在前期释药较快。实验发现,将高黏度的 HPMC 和低黏度的 HPMC 混合使用可以互补不足调节释药速率。

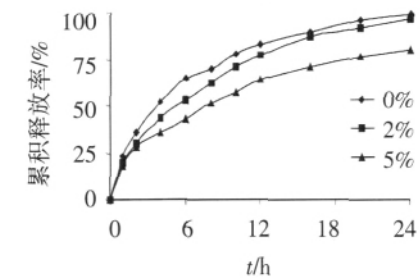


图 4 PVPP 用量对药物释放的影响
Figure 4 Effect of the amount of PVPP on the release of RBC intra-gastric floating sustained-release tablets($n=6$)

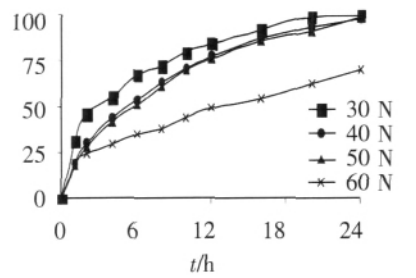


图 5 片剂硬度对药物释放的影响
Figure 5 Effect of solidity on the release of RBC intra-gastric floating sustained-release tablets($n=6$)

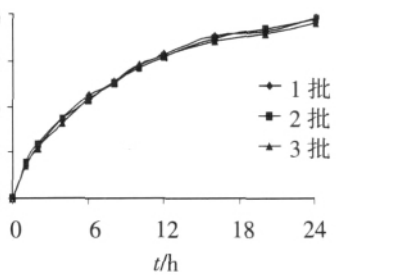


图 6 3 批样品体外释放曲线
Figure 6 Release profile of 3 batches of RBC intra-gastric floating sustained-release tablets($n=6$)

表 2 质量考察结果

Table 2 Experimental results of the stability examinations ($n=6$)

实验条件	放置时间 t/d	外观	起漂时间 t/min	续漂时间 t/h	释放度
光照	0	类白色	5.2 ± 0.2	24.0 ± 0.35	合格
	5	类白色	5.1 ± 0.1	23.8 ± 0.41	合格
	10	类白色	6.3 ± 0.1	23.6 ± 0.24	合格
高温	0	类白色	5.4 ± 0.2	22.9 ± 0.32	合格
	5	淡黄色	10.2 ± 0.1	24.2 ± 0.45	稍慢
	10	深黄色	15.6 ± 0.3	26.3 ± 0.21	后期释药不完全
高湿	0	类白色	5.5 ± 0.2	23.3 ± 0.33	合格
	5	淡黄色	15.2 ± 0.3	19.0 ± 0.15	有突释现象
	10	深黄色	20.4 ± 0.2	18.3 ± 0.27	有突释现象 释药过快

助漂剂硬脂酸为低密度疏水性物质,能使漂浮片在水化膨胀之前即开始漂浮,并且由于低密度物质本身的疏水性能防止内含空气的逃逸,起到维持漂浮、持续缓慢释药的作用。

因为枸橼酸铋雷尼替丁用药剂量大,片子可压性差,但增大压力会影响片子的漂浮性能,故片子的硬度的控制是非常关键的。目前本实验还处在体外实验阶段,体内外相关性实验有待进一步研究。已有文献^[7-8]采用家兔和家犬进行体内药动学实验,结果表明胃漂浮缓释片体内实验与体外释放有良好的相关性。需要注意的是,胃漂浮制剂服用后还受生理因素和其他因素的影响,如性别、体位、年龄、食物、食物的性质与热量含量、进食频率等对片子在胃内停留的时间均有影响^[9]。

本文结果表明,样品在常温下稳定,随着温度的升高,片子由类白色变成深黄色,失水硬度变大,体外释放缓慢。在高湿环境下,吸湿比较严重,药物通过释放介质的渗透作用增强以及速率加快,导致出现突释现象。外界环境对片剂的影响程度是:高湿>高温>光照,故贮藏条件为常温、干燥。

参考文献:

[1] STOPS F, FELL J T, COLLETT J H, *et al.* Citric acid prolongs the gastro-retention of a floating dosage form and increases bioavailability of riboflavin in the fasted state [J]. *Int J Pharmaceut* 2006, 308: 14-24.

[2] SINGH B N, KIM K H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. *J Controlled Release* 2000, 63: 235-259.

[3] 曲莉, 王智民, 仝燕. 胃滞留漂浮型缓释制剂的研究概况 [J]. *中国实验方剂学杂志* 2006, 12(7): 66-70.

[4] 杨秀碧. 枸橼酸铋雷尼替丁的临床应用 [J]. *中国现代临床医学* 2008, 7(6): 50-52.

[5] 陈浩, 李庆, 糜志远. 枸橼酸铋雷尼替丁胶囊有效成分的紫外分光光度法的测定 [J]. *分析试验室* 2002, 21(5): 25-27.

[6] 王玉鹏, 赵丽华, 胡容峰. 缓释骨架材料在药物制剂中的应用 [J]. *中国药房* 2007, 18(25): 1987-1988.

[7] 张娜, 邓树海, 宋华先, 等. 氯氮平胃内漂浮片兔体内药动力学和体内外相关性 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2001, 18(1): 12-15.

[8] 杨训, 胡连栋, 杨更亮. 盐酸环丙沙星胃漂浮型缓释片家犬体内生物利用度 [J]. *中国医院药学杂志* 2008, 28(6): 423-425.

[9] REDDY L H, MURTHY R S R. Floating dosage systems in drug delivery [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2002, 19(6): 553-585.

(责任编辑: 陈翔)