

## 盐酸罗沙替丁醋酸酯胃内滞留片的制备及体外释药特性

吕秀玲, 吴琼珠\*, 柯学

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

**摘要** 以盐酸罗沙替丁醋酸酯为模型药物制备胃内滞留片, 并评价其体外释放特性。在单因素考察基础上, 以漂浮性能和体外累积释放度作为主要考察因素, 采用 3 因素 3 水平的正交设计进行处方优化, 确定最佳处方。最佳处方为每片含盐酸罗沙替丁醋酸酯 75 mg, HPMC K100M 和壳聚糖(0.15 Pa·s) 140 mg(2:1), 碳酸氢钠 50 mg, 乳糖 35 mg, 硬脂酸镁 3 mg。该处方片剂起漂快(<3 min), 持续漂浮时间长(>8 h), 体外释药时间长, 其释药行为符合零级动力学和 Higuchi 方程。所得片剂漂浮性能良好, 缓释作用明显, 且制备工艺简单可行。

**关键词** 盐酸罗沙替丁醋酸酯; 胃内滞留片; 正交设计; 体外释药

中图分类号 R944 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2011)05-0418-05

Preparation and *in vitro* release of intragastric retention tablets of roxatidine acetate hydrochloride

LÜ Xiu-ling, WU Qiong-zhu\*, KE Xue

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** The aim of this study was to prepare roxatidine acetate hydrochloride (ROX) intragastric retention tablets and to study their *in vitro* releasing features. According to the cumulative release and floating capacity, formulations were optimized by single factor screening and orthogonal design with 3 factors and 3 levels. The optimal formula were ROX 75 mg, HPMC K100M-chitosan (0.15 Pa·s) (2:1) 140 mg, sodium bicarbonate 50 mg, lactose 35 mg, magnesium stearate 3 mg. The optimized tablets could float within 3 min and maintain for over 8 h, ideal sustained release characteristics *in vitro* coincided with zero-order kinetic and Higuchi equation. Prepared tablets showed good floating during the whole release process, and sustained release properties. The formulation and preparation technique were simple and feasible.

**Key words** roxatidine acetate hydrochloride; intragastric retention tablets; orthogonal design; *in vitro* release

This study was supported by China National Key Hi-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs(No. 2009ZX09310-004)

盐酸罗沙替丁醋酸酯(roxatidine acetate hydrochloride, ROX)是第4代H<sub>2</sub>受体拮抗剂,主要用于预防和治疗由于胃酸高分泌状态引起的消化系统疾病,如胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合部溃疡、反流性食管炎等<sup>[1-2]</sup>。组胺H<sub>2</sub>受体拮抗剂治疗溃疡性疾病需要长期给药,由于ROX的半衰期仅为0.74 h,致使服药间隔时间短,次数多,因此减少其用药次数,提高病人顺应性,开发ROX缓释制剂具有重要意义。近年来,研究人员对ROX凝胶骨架缓释

片的制备及释放机制进行了研究,通过与市售的缓释胶囊比较,其相对生物利用度达106%,其体外释放符合零级模型<sup>[3-4]</sup>。张秀荣等<sup>[5]</sup>制备了ROX脉冲控释微丸,时滞为4 h,时滞后4 h累积释药百分率达80%以上。鉴于ROX主要用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡等疾病,本文以HPMC K100M和壳聚糖为亲水性凝胶骨架,碳酸氢钠为产气剂,将其制成胃内滞留片,延长药物在消化道内的释放时间,改善药物吸收,有利于提高生物利用度。

\* 收稿日期 2011-04-25 \* 通讯作者 Tel:025-83271079 E-mail:wqz2008@sina.com

基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2009ZX09310-004)

## 1 材料

### 1.1 试剂

ROX 原料药(北京丰德医药科技有限公司,含量 99.9%,批号:20090421);壳聚糖(chitosan,CS,中国海德贝尔海洋生物技术有限公司,脱乙酰度 95%);羟丙甲纤维素(HPMC K100M, K15M, K4)和乳糖(上海卡乐康包衣技术有限公司);其他试剂均为市售分析纯。

### 1.2 仪器

UV-752W 型紫外可见分光光度计(上海元析仪器有限公司);ZRS-6 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);YD-20 型智能硬度仪(天津大学无线电厂);TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂);超声仪(上海必能信超声有限公司);BS124S 电子天平(北京维多利斯仪器有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 漂浮片的制备

ROX 原料粉碎过 80 目筛,按处方量称取已干燥的辅料,按等量递增法混合均匀,采用直径 10 mm 的浅凹冲头,粉末直接压片。压力控制在 5~6 kg/mm<sup>2</sup>,片重为 300 mg,每片含 ROX 75 mg。

### 2.2 体外释放度研究

2.2.1 测定波长的选择 精密称取 ROX 对照品,用 0.1 mol/L 的盐酸溶液定量配制成质量浓度为 140 μg/mL 的溶液,在波长 200~500 nm 范围内进行紫外扫描,结果 ROX 在 275 nm 波长处有最大吸收,空白辅料无干扰,故确定 275 nm 为检测波长。

2.2.2 标准曲线的建立 精密称取 ROX 对照品 20 mg 置 100 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至刻度,制得浓度为 0.2 mg/mL 标准储备液;分别精密量取标准储备液 0.8, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 mL 置 10 mL 量瓶中,加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,配制成质量浓度(*c*)为 16, 20, 40, 80, 100, 120, 140 μg/mL 的系列标准溶液;以 0.1 mol/L 的盐酸溶液为空白,照分光光度法,在 275 nm 波长处测吸收度(*A*),以 *A* 对 *c* 进行线性回归得标准曲线: $A = 0.0005c + 0.0007$ ;  $r = 0.999$ , 结果说明 ROX 浓度在 16~140 μg/mL 范围内与吸收度线性关系良好。

2.2.3 回收率 分别精密称取 ROX 对照品 8, 10,

12 mg(相当于标示量的 80%, 100%, 120%)置 100 mL 量瓶中,按比例加入处方量辅料,加 0.1 mol/L 盐酸溶液至量瓶的 2/3 处,超声 5 min 使完全溶解,加 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,制备成高、中、低 3 个浓度(每个浓度依法配制 3 份),经 0.45 μm 滤膜过滤后于 275 nm 波长处测吸收度,代入标准曲线计算检出量,将检出量与加入量相比即为回收率,结果其平均回收率为 99.8%, RSD 为 1.05%。

2.2.4 精密度和溶液稳定性 取 ROX 对照品适量,精密称定,加 0.1 mol/L 盐酸溶液定量配制成浓度为 100 μg/mL 的溶液,于 275 nm 波长处连续测定吸收度 6 次,计算平均值和精密度,结果 RSD 为 0.86%,说明精密度较好。另将室温放置的溶液,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 依法测定吸收度,计算平均值和精密度,结果 RSD 为 1.15%。说明 ROX 样品溶液在室温条件下放置 24 h 是稳定的。

2.2.5 体外释放度测定 按照《中华人民共和国药典》2010 版附录 XC 溶出度测定第二法,释放介质为 0.1 mol/L 盐酸溶液 900 mL,温度为 (37 ± 0.5) °C,转速为 100 r/min,依法操作,分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 5 mL,同时补加新鲜释放介质 5 mL,以 0.45 μm 的微孔滤膜滤过,依法测定吸收度,外标法计算累积释放量。

### 2.3 漂浮性能的考察

采用《中华人民共和国药典》2010 年版附录 XC 溶出度测定第二法装置,将胃内滞留片置 37 °C 的 0.1 mol/L 盐酸 900 mL 中,转速 75 r/min,模拟胃蠕动条件下观察其起漂时间(将胃内滞留片投入到漂浮至液面上的时间,  $t_1$ )和持续漂浮时间(从胃内滞留片起漂开始到片剂溶蚀消失或下沉的时间,  $t_2$ )。体外设计目标为  $t_1$  小于 3 min,且可以维持漂浮状态达 8 h 以上。

### 2.4 处方工艺筛选

2.4.1 制备工艺的影响 取 ROX 75 mg, HPMC K100M 和壳聚糖 120 mg(质量比 3:1), NaHCO<sub>3</sub> 50 mg,乳糖 50 mg,硬脂酸镁 3 mg 分别采用粉末直接压片、干法制粒压片和湿法制粒压片工艺制备 ROX 胃内滞留片。干法制粒压片系将主药和辅料按等量递加法混合均匀,使硬度保持在 2~3 kg/mm<sup>2</sup>之间进行预压片,所得片子再用研钵将其捣碎,收集 20~60 目之间的颗粒,然后加入硬脂酸镁与颗粒混合均匀,再进行压片。湿法制粒压片系

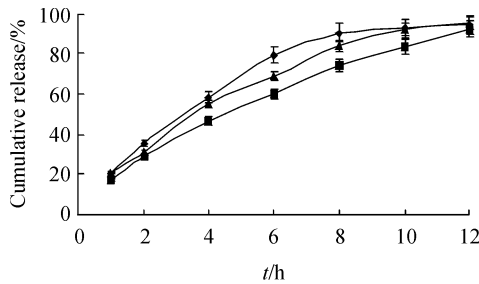
将主药和辅料按等量递加法混匀后,加75%乙醇制软材,20目筛制湿颗粒,50~60℃干燥,过20目筛整

粒,加入1%硬脂酸镁混匀,压片即得。依法测定其漂浮性和体外释放度,结果见表1和图1。

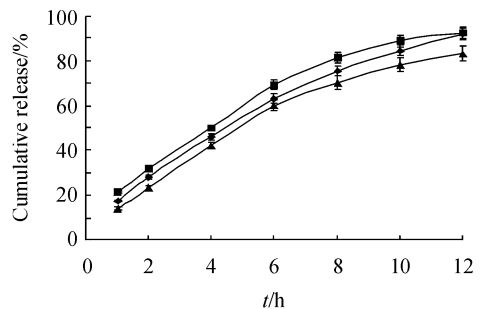
**Table 1** Effects of different preparation methods and tablet hardness on the floating property of roxatidine acetate hydrochloride (ROX) intragastric retention tablets

Floating property	Preparation methods			Tablet hardness/(kg/mm <sup>2</sup> )		
	Powder compression	Dry granulation	Wet granulation	3-4	5-6	>6
$t_f$ /s	30	20	10	15	30	>180
$t_s$ /h	>12	>12	>12	>12	>12	>12

$t_f$ : Initial floating time;  $t_s$ : Sustained floating time



**Figure 1** Effects of the different preparation methods of ROX intragastric retention tablets on the drug release ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )



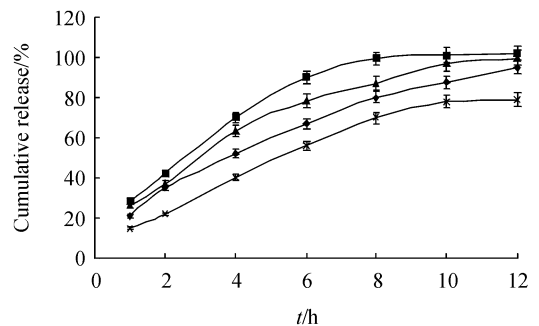
**Figure 2** Effect of different tablet hardness of ROX intragastric retention tablets on drug release ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

实验考察和比较了不同浓度乙醇湿法制粒压制的片剂,发现90%以上的乙醇作为润湿剂,由于干燥过程中乙醇挥发速度较快,所得的粒子过于疏松,片剂在压制过程中由于颗粒的弹性复原作用,易出现裂片现象;用低于60%的乙醇,由于凝胶材料占片重比例较大,且辅料遇水形成凝胶具有一定的黏度,制得的粒子易黏连,干燥之后,出现粒子结块现象,且粒子的硬度较大,不利于片剂的压制,颗粒在压制过程中出现麻点。最终选择85%乙醇,解决了片剂裂片和颗粒黏连结块现象。干法制粒压片、粉末直接压片和湿法制粒压片片面光洁,三者在外观上无明显差异。从表1可以看出,3种工艺所制得的片剂的持续漂浮时间无明显差异,但制粒压片工艺起漂快,其中湿法制粒压片工艺起漂时间最短,可能是由于湿法制得的颗粒存在一定的硬度,由其压制的片剂存在一定的空隙,从而导致释放介质易渗入到片内,产生较多的气泡,从而使起漂时间明显缩短。同时由于释放介质渗入快,导致片剂溶蚀较快,体外释药速度也加快(图1);因此在考虑其漂浮性能及释药行为的基础上,为简化制备工艺,采用粉末直接压片的制备工艺。

**2.4.2 压片硬度的影响** 固定上述处方不变,分别以3~4 kg/mm<sup>2</sup>,5~6 kg/mm<sup>2</sup>和6 kg/mm<sup>2</sup>以上的压片硬度进行粉末直接压片,依法测定其漂浮性和体外释放度,结果见表1和图2。

从表1结果可见,随着压片硬度的增大,起漂时间明显延长,当硬度达6 kg/mm<sup>2</sup>以上时, $t_f$ 大于3 min,且漂浮不稳定,但对 $t_s$ 影响不大,均在12 h以上。同时随着压力的增大,药物释放减慢,当压片硬度大于6 kg/mm<sup>2</sup>时,12 h的累积释药量仅为83%,释药不完全。结合药物的释放和漂浮性能将片剂的硬度固定为5~6 kg/mm<sup>2</sup>。

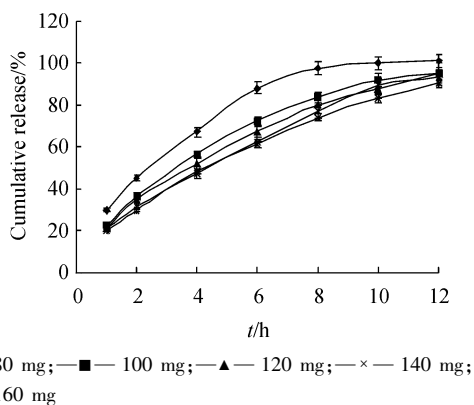
**2.4.3 HPMC与CS比例的考察** 固定上述处方不变,HPMC与CS质量比分别为1:0,1:1,2:1,3:1,制备胃内滞留片,依法测定其漂浮性和体外释放度,结果其 $t_f$ 均小于30 s, $t_s$ 均大于12 h,体外累积释放曲线见图3。



**Figure 3** Effects of the different proportion of hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) and chitosan (CS) [ $m(\text{HPMC}):m(\text{CS})$ ] of ROX intragastric retention tablets on the drug release ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

在辅料性质考察中发现高黏度的 HPMC 体积膨胀度较大,不仅有利于提高片剂的漂浮性能,还能延缓水溶性药物的释放时间,同时为保证制剂具有足够长的漂浮时间,亲水凝胶材料的用量要达到一定的比例。从图 3 可见,单独使用高黏度的 HPMC 会导致片剂释药不完全,随着壳聚糖的加入及用量的增加,释放速度明显加快。由于壳聚糖在 0.1 mol/L 盐酸溶液中溶蚀较快,壳聚糖的加入可调节 HPMC 水凝胶网络的致密度,从而调节药物的释放速度,但不同比例的 HPMC 与 CS 对漂浮性能无影响,结合药物释放和漂浮性能将两者的质量比例确定为 3:1。

**2.4.4 HPMC-CS 用量的考察** 固定处方其他成份不变,将 HPMC K100M-CS 的用量分别为 80, 100, 120, 140, 160 mg, 加入乳糖调节片重,制备胃内滞留片,依法测定其漂浮性和体外释放度,结果发现其  $t_f$  不存在明显的差异,均在 30 s 内起漂,而  $t_s$  存在较大差异,随着亲水凝胶材料用量的增加,  $t_s$  明显延长,当用量为 80 mg 时,持续漂浮时间较短,6 h 片剂已完全溶蚀,当用量增加至 120 mg 以上,  $t_s$  均大于 8 h,其累积释放曲线见图 4。



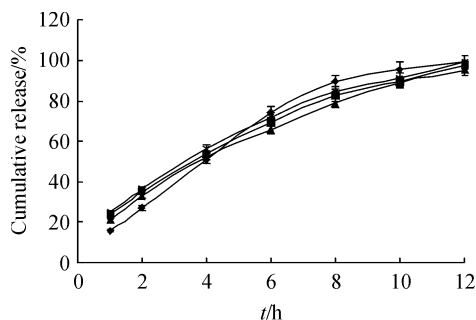
**Figure 4** Effects of different weight of HPMC-CS in ROX intragastric retention tablets on the drug release ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

从图 4 可见,随着亲水凝胶材料用量增加,体外释药速度明显减慢,当用量为 80 mg 时,6 h 释药达 90%,缓释效果不明显,考虑到两者用量对药物释放及漂浮行为的影响,选择每片 HPMC K100 和 CS 总量为 120 mg。

**2.4.5 碳酸氢钠用量的考察** 固定处方其他成份不变,调节碳酸氢钠的用量分别为 20, 40, 60, 90 mg,用乳糖调节片重,制备胃内滞留片,依法测定其漂浮性和体外释放度,结果见表 2 及图 5。

**Table 2** Effects of the amount of  $\text{NaHCO}_3$  in ROX intragastric retention tablets on the floating property

Floating property	$m(\text{NaHCO}_3)/\text{mg}$			
	20	40	60	90
$t_f/\text{s}$	300	30	10	3
$t_s/\text{h}$	<10	>12	>12	<10



—◆— 90 mg; —■— 60 mg; —▲— 40 mg; —×— 20 mg

**Figure 5** Effects of the different amount of sodium bicarbonate in ROX intragastric retention tablets on the drug release ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

从表 2 可见,当碳酸氢钠用量为 20 mg 时,  $t_f$  大于 3 min,而  $t_s$  为 10 h,不能达到设计要求,随着碳酸氢钠用量的增加,  $t_f$  明显缩短,  $t_s$  也明显延长,但当增加至 90 mg 时,其  $t_s$  反而缩短。图 5 表明,在一定范围内,药物的释放随着碳酸氢钠用量的增加而加快,但用量增大至 90 mg 时,初始释药反而有所降低,可能是由于碳酸氢钠遇酸产生气泡的过程中同时也阻碍了水分的渗入及药物的释放,但后期释药明显加快,可能是由于随着碳酸氢钠量与释放介质的反应,也起到一定的泡腾崩解作用,从而使释放介质快速渗入片芯,加快药物的释放,结合药物的释放和漂浮性能将碳酸氢钠用量确定为 60 mg。

**2.4.6 处方优化** 在单因素考察的基础上,进一步对处方中的水凝胶骨架材料 HPMC K100M 和 CS 的用量及质量比,  $\text{NaHCO}_3$  用量进行 3 因素 3 水平  $L_9(3^3)$  正交试验设计,以体外释放度为评价指标,优化实验条件。

结果表明,HPMC 与 CS 的质量比对药物释放影响最大,其次是两者的用量,  $\text{NaHCO}_3$  的用量影响最小。最终优化处方为 HPMC K100M 和 CS (0.15 Pa·s) 用量为 140 mg,两者质量比为 2:1;碳酸氢钠为 50 mg、乳糖为 35 mg、硬脂酸镁为 3 mg。

**2.4.7 处方验证** 按照上述优化处方依法制备 3 批 ROX 胃内滞留片,测定其漂浮性能和体外释放度。结果表明,3 批片剂的  $t_f$  均小于 30 s,  $t_s$  均超过 12 h,体外释药平缓,1 h 释药约 18%,6 h 释药约 60%,12 h 累积释放量达 85% 以上(图 6)。

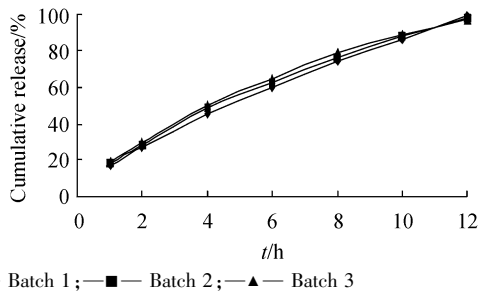


Figure 6 Release profile of three batch of ROX intragastric retention tablets ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

2.5 释药机制研究 分别将体外累积释放量( $Q$ )与时间( $t$ )按不同释药方程进行线性回归,结果见表3。

Table 3 Correlation coefficient of fitting equations

Model	Equation	$r$
First order	$\ln(1-Q) = -0.1909t + 0.0982$	0.9727
Zero order	$Q = 0.0738t + 0.1293$	0.9945
Higuchi	$Q = 0.3362t^{1/2} - 0.1989$	0.9936
Hixon-crowell	$(1-Q)^{1/3} = -0.0603t + 1.0412$	0.9690

从表3可以看出,ROX从胃内滞留片中的释放符合零级速度和Higuchi方程。文献报道<sup>[6]</sup>,根据Ritger-Peppas方程 $Q = kt^n$ ,将Peppas方程两边同取对数演化成下列形式: $\lg Q = \lg k + n \lg t$ ,可用 $n$ 描述制剂的释药机制。当Ritger-Peppas方程中时间项的指数 $n \leq 0.45$ 时为Fickian扩散,药物溶解后从骨架片溶胀层或孔道中向外扩散; $n \geq 0.89$ 时为非Fickian扩散,药物随骨架片的溶蚀而转运到释放介质中;当 $0.45 < n < 0.89$ 时为异常扩散,即药物扩散与骨架溶蚀两种过程同时进行。本实验 $\lg Q = 0.7116 \lg t - 0.7751$ , $n = 0.7116$ ,在 $0.45 \sim 0.89$ 之间,说明ROX在该制剂中的释放机制为异常扩散,即药物扩散和骨架溶蚀协同作用。

### 3 讨论

胃内滞留系统根据流体动力学原理设计而成,能够在胃液中保持漂浮状态,增加药物在胃或十二指肠的吸收,提高生物利用度,一般分为泡腾型和非泡腾型<sup>[7-8]</sup>。非泡腾型漂浮系统通常由药物和一种或多种亲水凝胶骨架材料及一些密度相对较小的材料(如脂肪醇类、酯类、脂肪酸类或蜡类)组成,由于此系统使用的轻质材料熔点较低,制备过程中易发生黏冲现象,不利于工业化生产,且不易保存。故本文采用 $\text{NaHCO}_3$ 为发泡剂,粉末直接压片工艺制备泡腾型胃内滞留片,制备工艺简单,适

用于工业化大生产,且所得片剂起漂快,持续漂浮时间长,体外缓释效果好。

HPMC为亲水性物质,与水接触后可迅速水化而形成高黏性凝胶层,控制外围水分的进一步渗入和凝胶内药物的扩散,形成流体动力学平衡的边界收缩的凝胶结构,并能长时间保持一定形状漂浮于液面上,因此常被用作胃内滞留制剂的主要骨架材料。CS在酸性介质中膨胀形成胶体黏稠物质而阻滞药物扩散和溶出,还能促进药物的胃肠道及黏膜吸收,延长药物在吸收部位的保留时间,达到缓释目的<sup>[9-10]</sup>。将HPMC和CS以一定比例混合作凝胶材料,可形成交联网络,根据药物的理化性质调节药物释放速度,具有一定的应用价值。

本实验在单因素考察基础上,以体外释放度为评价指标,通过正交试验设计筛选处方,根据最佳处方制备的ROX胃内滞留片具有快速起漂、长时间漂浮和缓释三重功能。ROX通过扩散和骨架溶蚀双重机制以恒定速度从胃内滞留片中释放,其行为符合零级动力学方程和Higuchi方程,达到预期目的。

### 参考文献

- [1] 刘鑫荣(Liu XR).  $\text{H}_2$ 受体阻滞剂——盐酸醋罗沙替丁[J]. 中国医院药学杂志(*Chin J Hosp Pharm*), 1990, 10(3): 103-104.
- [2] Hiroi K, Kudo M, Hashimoto H, et al. The efficacy of preanesthetic proton pump inhibition treatment for patient on long-term  $\text{H}_2$  antagonist therapy[J]. *Anesth Analg*, 2008, 101(4): 1038-1041.
- [3] 周娜(Zhou N). 盐酸罗沙替丁醋酸酯凝胶骨架片的制备及释放机理研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2004.
- [4] 林志绣(Lin ZX), 陆洁(Lu J), 吴万征(Wu WZ). 球面对称设计筛选罗沙替丁缓释片的处方及其释放度考察[J]. 中国药房(*J China Pharm*), 2008, 17(14): 106-108.
- [5] 张秀荣(Zhang XR), 王丹(Wang D), 杨慧(Yang H), 等. 盐酸罗沙替丁醋酸酯脉冲控释微丸的研制[J]. 中国药房(*J China Pharm*), 2010, 21(17): 1584-1586.
- [6] 冯浩(Feng H). 马来酸罗格列酮胃漂浮型缓释片剂的实验研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2001.
- [7] 史振祺(Shi ZQ), 蒋新国(Jiang XG). 胃内滞留片缓释片的研究进展[J]. 中国医药工业杂志(*Chin J Pharm*), 2006, 34(4): 199-202.
- [8] El-Kamel AH, Sokar MS, Al Gamal SS, et al. Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system[J]. *Int J Pharm*, 2001, 220(1/2): 13-15.
- [9] 刘伟(Liu W), 查晶(Zha J), 胡一桥(Hu YJ). 壳聚糖作为缓释释辅料研究的最新进展[J]. 中国药科大学学报(*J China Pharm Univ*), 2000, 31(3): 234-238.
- [10] 张玮(Zhang W), 张学农(Zhang XN). 壳聚糖纳米制备技术的研究进展[J]. 抗感染药学(*Ant Inf Pharm*), 2008, 5(2): 65-66.