

# 厄贝沙坦胃内漂浮片的制备及释药机制研究<sup>△</sup>

谭珍媛<sup>1\*</sup>, 黄兴振<sup>1</sup>, 宋方茗<sup>1</sup>, 梁健钦<sup>2#</sup>, 叶雨<sup>3</sup>(1.广西医科大学, 南宁 530021; 2.广西中医药大学, 南宁 530001; 3.广西医科大学第一附属医院, 南宁 530021)

中图分类号 R943;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1194-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.15

**摘要** 目的:制备厄贝沙坦胃内漂浮片并考察该制剂的体外释药情况。方法:以湿法制粒压片工艺制备厄贝沙坦胃内漂浮片。以累积体外释放度和起飘时间为考察指标,采用正交试验优选处方中羟丙甲纤维素(HPMC K4M)、聚丙烯酸树脂Ⅱ号和十八醇的用量;采用篮法考察其体外释药情况。结果:优化后的厄贝沙坦胃内漂浮片中HPMC K4M、聚丙烯酸树脂Ⅱ号和十八醇的用量分别为100、50、100 mg,起漂时间<5 min,可以维持24 h持续释放,累积释放率符合2010年版《中国药典》缓释制剂要求,体外释药符合一级动力学方程( $r=0.9898$ )。结论:厄贝沙坦胃内漂浮片的制备工艺简单,工艺重复性良好,厄贝沙坦的释放具有缓释特点。

**关键词** 厄贝沙坦;胃内漂浮;缓释片;制备;释放度

## Preparation of Irbesartan Gastric Retenting-floating Tablet and Its Release Mechanism

TAN Zhen-yuan<sup>1</sup>, HUANG Xing-zhen<sup>1</sup>, SONG Fang-ming<sup>1</sup>, LIANG Jian-qin<sup>2</sup>, YE Yu<sup>3</sup>(1.Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2.Guangxi University of TCM, Nanning 530001, China; 3.The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Irbesartan retenting-floating tablet and investigate its *in vitro* release characteristics. METHODS: Irbesartan retenting-floating tablet was prepared with wet granulation compression technique. The formulation was optimized by orthogonal design with accumulative release rate and floating time as index using amount of HPMC K4M, polyacrylic resin II and octadecanol as factors; drug release of the tablets was investigated with basket method. RESULTS: The optimal formulation consisted of HPMC K4M 100 mg, polyacrylic resin II 50 mg and octadecanol 100 mg. The floating time of the tablet was less than 5 min, the release of irbesartan could maintain for 24 h. Accumulative release rate of sustained-release preparation was up to the requirements of *Chinese Pharmacopoeia* (2010 edition), and *in vitro* drug release was in accordance with first-order process ( $r=0.9898$ ). CONCLUSIONS: The preparation technology of Irbesartan gastric retenting-floating tablet is simple with good reproducibility, drug release shows significant sustained-release behavior.

**KEY WORDS** Irbesartan; Gastric retenting-floating; Sustained-release tablet; Preparation; Drug release

厄贝沙坦(Irbesartan)是一种血管紧张素Ⅱ1型(AT-1)受体拮抗药。临床上口服厄贝沙坦(剂量150 mg, qd)能有效治疗轻到中度的原发性高血压。厄贝沙坦在血药浓度较低的情况下就具有血药浓度和降压疗效之间的正性“剂量-效应”关系<sup>[1]</sup>。针对高血压患者血压变化的昼夜节律性,为进一步提高疗效,笔者拟将厄贝沙坦设计成缓释制剂,于晚上9时服药后在体内缓慢释放,使其在次日清晨仍以定量的厄贝沙坦释放,从而实现夜间平稳降压。本文根据厄贝沙坦在胃液中有较好的溶解度及体外溶出度的特点<sup>[2]</sup>,采用胃内滞留技术,开发厄贝沙坦胃内漂浮片<sup>[3-6]</sup>,现将研究结果报道如下。

## 1 材料

LC-2010岛津高效液相色谱仪[日本岛津国际贸易(上海)有限公司];BS1103电子天平(北京赛多利斯天平有限公司);SB-4200DTS型超声波清洗仪(宁波新芝生物科技股份有限公司)

△ 基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(No.30973916)

\* 助理研究员,硕士。研究方向:新药新剂型的研究与开发。E-mail: yuan6www@163.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:新药新剂型的研究与开发。E-mail: liangjianqin@139.com

司);ZRS-8G智能溶出仪(天津大学无线电厂)。

厄贝沙坦原料药(批号:20100402)、厄贝沙坦对照品(批号:20100101S,纯度:99.3%)来自郑州天耀科技有限公司;羟丙甲纤维素(HPMC K4M,美国Dow化学公司,批号:WA3001N02);聚丙烯酸树脂Ⅱ号(山东聊城安信药用辅料有限公司,批号:201107003);乙腈(色谱纯,美国Fisher公司);十八醇(批号:20100301),其他试剂均为分析纯,均购自国药集团化学试剂有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 厄贝沙坦胃内漂浮片的制备

称取厄贝沙坦原料药、HPMC K4M、聚丙烯酸树脂Ⅱ号、乳糖,分别过100目筛,按等量递增法混匀,加入熔融的十八醇,混匀,趁热过60目筛,加95%乙醇适量,制软材,过20目筛制粒,40~50℃干燥,整粒,加硬脂酸镁,总混,压片(压力控制在4~6 kg/cm<sup>2</sup>范围),即得。

### 2.2 体外释放度测定

2.2.1 对照品溶液的配制。取经P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>干燥的厄贝沙坦对照品适量,精密称定,置于50 ml棕色量瓶中,加甲醇至刻度,制成

每1 ml含厄贝沙坦77.62 μg的对照品溶液,置4℃冰箱中冷藏,备用。

2.2.2 色谱条件与系统适用性试验。色谱柱:Shimadzu VP-ODS柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.02 mol/L磷酸二氢钾水溶液(磷酸调pH=2.6)(40:60, V/V),流速:1 ml/min;检测波长:245 nm;柱温:30℃;进样量:10 μl。在上述色谱条件下,理论板数按厄贝沙坦峰计不低于4 000。厄贝沙坦峰保留时间为7.5 min,分离度>1.5,拖尾因子为0.95~1.05。

2.2.3 标准曲线的绘制。取厄贝沙坦对照品适量,精密称定,置于25 ml棕色量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,制得质量浓度为214.8 μg/ml的对照品贮备溶液。精密吸取上述对照品贮备溶液0.2、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 ml,分别置于10 ml容量瓶中,加流动相定容,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,制得质量浓度为4.30、10.74、21.48、42.96、85.92、128.88、171.84 μg/ml的溶液,吸取10 μl注入色谱仪,测定峰面积。以峰面积(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程 $A=38.769 2c-2.491 7$ ( $r=0.999 3$ ),线性范围为4.30~171.84 μg/ml。

2.2.4 精密度的试验。精密吸取质量浓度为77.62 μg/ml的对照品溶液,按照上述色谱条件连续进样6次。结果峰面积的RSD=1.09%( $n=6$ ),提示仪器精密度良好。

2.2.5 稳定性试验。精密吸取质量浓度为77.62 μg/ml的对照品溶液,分别于第1、2、4、6、8、12、18、24 h进样,按照上述色谱条件测定峰面积。结果峰面积的RSD=1.47%( $n=8$ ),提示溶液在24 h内稳定。

2.2.6 加样回收率试验。精密吸取质量浓度为214.8 μg/ml的对照品贮备溶液0.8、1.0、1.2 ml各3份,分别置于10 ml棕色量瓶,按处方比例加入辅料,加甲醇适量,超声(40 kHz,200 W)5 min,放冷至室温,加甲醇至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,制得相当于测定浓度80%、100%、120%的测定溶液。精密吸取上述测定溶液10 μl,注入色谱仪,测定峰面积,计算回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 1 Results of recovery tests( $n=9$ )

加入量, μg	测得量, μg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
118.4	116.9	98.73		
118.4	116.1	98.06		
118.4	120.1	101.44		
148.0	146.2	98.78		
148.0	149.3	100.88	99.52	1.09
148.0	147.5	99.66		
177.6	176.6	99.44		
177.6	177.3	99.83		
177.6	175.5	98.82		

2.2.7 释放度测定法<sup>[7-8]</sup>。照2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法中的篮法进行。转速100 r/min,温度(37±0.5)℃,以900 ml盐酸溶液(pH 1.2)为释放介质,在第1、2、4、6、9、12、18、24 h分别取样5 ml,经0.45 μm微孔滤膜滤过(自取样至滤过应在30 s内完成),同时补充5 ml相同温度、相同体积的释放介质。精密吸取滤液10 μl,注入色谱仪,测定峰面积,采用外标法计算样品中药物浓度及每片药物的累积释放率,绘制释放曲线。

## 2.3 体外漂浮性能测定

将缓释片置于(37±0.5)℃的900 ml人工胃液中,转速为100 r/min,记录起漂时间(min),观察缓释片的漂浮性能。

## 2.4 厄贝沙坦胃内漂浮片的处方优选

本文拟压制的漂浮片规格为每片450 mg,其中含厄贝沙坦150 mg、辅料300 mg(含硬脂酸镁2 mg,HPMC K4M、聚丙烯酸树脂II号、十八醇及乳糖量共计298 mg)。由预试验可知,HPMC K4M、聚丙烯酸树脂II号、十八醇的用量对漂浮片的起漂时间及释放度有较大的影响。因此,采用正交设计法,以漂浮片的起漂时间( $y_2$ )和累积释放率( $Q$ )的总评归一值(OD)为评价指标<sup>[9]</sup>,考察HPMC K4M用量(A,mg)、十八醇用量(B,mg)、聚丙烯酸树脂II号用量(C,mg)3个因素,选用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验,优化处方。测定第2、6、12 h的 $Q$ 及 $y_2$ ,并按以下评分标准确定 $y_2$ :<2 min,5分;2~10 min,4分;11~20 min,3分;20~30 min,2分;>30 min,1分。因素水平见表2,正交试验结果见表3,方差分析见表4。

表2 因素水平

Tab 2 Levels and factors

水平	因素		
	A,mg	B,mg	C,mg
1	100	60	30
2	120	80	40
3	140	100	50

表3 正交试验结果

Tab 3 Results of orthogonal experiment

编号	因素			评价指标				OD
	A	B	C	$y_2$	$Q_{2h}$	$Q_{6h}$	$Q_{12h}$	
1	1	1	1	2	25.6	57.5	86.6	0.405 2
2	1	2	2	3	24.7	55.3	83.3	0.543 1
3	1	3	3	5	20.1	52.4	84.9	0.765 9
4	2	1	2	2	21.2	48.8	80.7	0.361 7
5	2	2	3	4	22.3	49.6	81.6	0.680 1
6	2	3	1	3	23.4	46.9	79.2	0.491 6
7	3	1	3	4	19.2	42.7	77.3	0.324 0
8	3	2	1	3	19.5	40.5	75.4	0.081 6
9	3	3	2	5	20.4	41.7	76.2	0.331 7
$K_1$	1.714 2	1.090 9	0.978 4					
$K_2$	1.533 4	1.304 8	1.236 5					
$K_3$	0.737 3	1.589 2	1.770 0					
R	0.325 6	0.166 1	0.263 9					

表4 方差分析

Tab 4 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	P
A	0.180 1	2	0.090 0	23.50	0.041
B	0.041 6	2	0.020 8	5.44	0.155
C	0.108 6	2	0.054 3	14.12	0.066
误差D	0.007 6	2	0.003 8		

$$F_{0.05}(2,2)=19, F_{0.01}(2,2)=99$$

方差分析结果提示,HPMC K4M用量具有显著性影响( $P<0.05$ ),其他因素无显著性影响;极差分析(见表3)结果提示,3因素的最佳组合为 $A_1B_3C_3$ 。优化后处方确定为:厄贝沙坦150 mg、HPMC K4M 100 mg、乳糖48 mg、十八醇100 mg、聚丙烯酸树脂II号50 mg、硬脂酸镁2 mg,压力控制在4~6 kg/cm<sup>2</sup>。

## 2.5 工艺验证试验

按优选的处方及制备工艺制备3批厄贝沙坦胃内漂浮片(批号:20110301、20110302、20110303),依法测定累积释放率及起飘时间。结果显示,3批样品起飘时间均 $<5\text{ min}$ ,累积释放率符合2010年版《中国药典》(二部)缓释制剂的要求。3批样品的累积释放率见表5,体外释放曲线见图1。

表5 3批样品的累积释放率( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 5 Accumulative release rate of 3 batches of samples ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

时间, h	累积释放率, %		
	批号:20110301	批号:20110302	批号:20110303
1	9.21 $\pm$ 0.85	10.74 $\pm$ 0.63	9.52 $\pm$ 0.72
2	18.07 $\pm$ 1.03	22.22 $\pm$ 1.12	21.94 $\pm$ 1.84
4	29.77 $\pm$ 2.11	31.20 $\pm$ 2.68	35.26 $\pm$ 1.93
6	50.32 $\pm$ 2.47	48.13 $\pm$ 2.05	53.79 $\pm$ 2.74
9	70.20 $\pm$ 2.25	68.28 $\pm$ 1.89	64.36 $\pm$ 2.62
12	82.69 $\pm$ 2.60	79.58 $\pm$ 2.35	77.29 $\pm$ 2.13
18	82.58 $\pm$ 1.35	93.51 $\pm$ 1.18	95.82 $\pm$ 1.83
24	99.06 $\pm$ 2.26	98.62 $\pm$ 2.17	98.37 $\pm$ 2.03

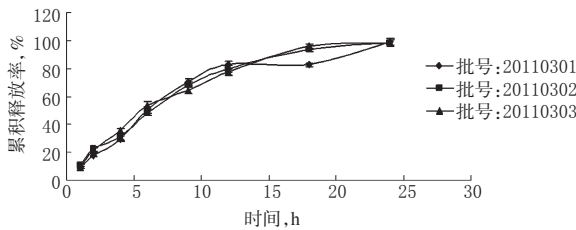


图1 3批样品的体外释放曲线

Fig 1 Release curves of 3 batches of samples *in vitro*

## 2.6 厄贝沙坦胃内漂浮片体外释放模型拟合

将3批产品平均累积释放率( $Q$ )对时间( $t$ )分别以零级方程、一级方程和Higuchi方程进行模型拟合,用相关系数( $r$ )判断释放机制。结果提示,本产品释药行为符合一级动力学方程,具有缓释制剂的特点。体外释放模型拟合结果见表6。

表6 体外释放模型拟合结果

Tab 6 Results of fitted drug release model *in vitro*

模型	拟合方程	$r$
零级方程	$Q = 3.919 1t + 19.460 0$	0.943 1
一级方程	$\ln(1-Q) = -0.078 4t + 2.130 8$	0.989 8
Higuchi方程	$Q = 0.397 t^{1/2} + 0.556 7$	0.986 1

## 3 讨论

本文采用HPMC K4M作为亲水性骨架材料,遇水或胃液后膨胀,形成凝胶屏障而控制药物的释放,其机制包括控制药物通过凝胶层的扩散及凝胶的溶蚀。胃溶或肠溶丙烯酸树脂是常见的生物溶蚀性骨架片的骨架材料,其中药物释放是由于骨架材料的逐渐溶蚀。十八醇密度较轻,是胃内漂浮片常用的助漂剂,由于其疏水,还可起到阻滞药物释放的作用。

通过释药模型的研究,可以在一定程度上量化释放特性,证实本品具有缓释作用。在释药模型研究的基础上,我们可以结合制剂处方工艺研究,调整辅料种类,达到控制药物释放的目的,为下一步开发厄贝沙坦控释片提供理论基础。

本品的处方设计合理,制备工艺简单、重复性好,具有良好的体外漂浮性能及缓释特点。本品体内释药特性有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Croom KF, Plosker GL. Irbesartan: a review of its use in hypertension and diabetic nephropathy[J]. *Drugs*, 2008, 68(11):1 543.
- [2] 熊思敏.厄贝沙坦缓释片的研制[D].广州:广东药学院, 2008:1.
- [3] 孙启泉,刘燕,施介华,等.RP-HPLC法测定厄贝沙坦的含量及有关物质[J].*浙江化工*, 2005, 37(6):20.
- [4] 王平,肖昌录,袁训贤.布洛芬缓释片的制备及其体外释放度考察[J].*中国药房*, 2011, 22(9):829.
- [5] 查贝贝,王成永,李晓亮.法莫替丁胃内漂浮型双层缓释片的研究[J].*安徽医药*, 2010, 14(4):393.
- [6] 梁金英,卢光洲,赵繁荣,等.尼美舒利缓释片处方优化研究[J].*中国药房*, 2011, 22(9):823.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社, 2010:附录87-88.
- [8] 周晶,王效山,赵煤矿,等.新藤黄酸水凝胶骨架片的制备和体外释放度研究[J].*中国药业*, 2008, 17(18):22.
- [9] 梁健钦,刘华钢,黄秋洁,等.星点设计-效应面法优选白藜芦醇固体脂质纳米粒处方[J].*辽宁中医杂志*, 2010, 37(2):322.

(收稿日期:2012-05-10 修回日期:2012-11-30)

## 卫生部副部长马晓伟会见法国生物梅里埃基金会总裁

本刊讯 2013年2月28日,卫生部副部长马晓伟会见了法国生物梅里埃基金会总裁白兰格(Jean Luc Belingard)一行,双方就医院感染防控和抗生素合理使用进行了会谈。

马晓伟回顾了卫生部与梅里埃集团的合作,感谢法方对中国卫生事业的支持,并简要介绍了中国医院感染控制和抗

生素合理使用情况。他表示,希望双方继续开展医院感染快速诊断试剂研发和人员培训等方面的交流与合作。双方一致同意继续开展在医院感染快速诊断试剂、人员培训、机构间合作和抗生素耐药性形成机制等领域的交流与合作。

卫生部国际司和医政司有关负责同志参加了会谈。