

# 瑞巴派特缓释片的处方优选及稳定性考察

黄月英<sup>1\*</sup>, 卞俊<sup>2</sup>, 鲍蕾蕾<sup>1#</sup>(1. 海军军医大学第三附属医院药剂科, 上海 200438; 2. 海军军医大学第一附属医院药剂科, 上海 200433)

中图分类号 R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)20-2514-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.20.16



**摘要** 目的 优选瑞巴派特缓释片处方,并考察所制片剂的稳定性。方法 在单因素考察的基础上,采用中心点复合设计-响应面法,以羟丙甲纤维素K100M(HPMC K100M)和泊洛沙姆188的用量作为考察因素,以缓释片在0.5、2、6、10、12 h时体外累积释放度( $Y_{0.5}$ 、 $Y_2$ 、 $Y_6$ 、 $Y_{10}$ 、 $Y_{12}$ )的综合评分( $Y$ )、体外累积释放曲线的相关系数( $R$ )及黏冲程度( $N$ )为评价指标进行处方优化并验证;对按最优处方所制片剂的稳定性进行考察。结果 瑞巴派特缓释片最优处方为瑞巴派特150.0 mg、L-精氨酸75.0 mg、泊洛沙姆188 65.6 mg(13.12%)、HPMC K100M 114.5 mg(22.90%)、微晶纤维素适量、微粉硅胶5 mg(1%),总处方量为500 mg。经3次验证实验证实,缓释片中瑞巴派特的含量分别为100.61%、98.69%、99.01%,所制缓释片可持续12 h释药,体外累积释放度 $\geq 90\%$ ,且重复性良好。 $Y$ 、 $N$ 、 $R$  3个指标的实测值与预测值的偏差均小于10%。稳定性考察中,光照会使含量略下降;在温度25 °C、相对湿度(90 $\pm$ 5)%条件下放置10 d后,片剂从第5天起出现膨胀、开裂、释放速率减慢现象;高温实验和加速、长期稳定性实验中,片剂的性状无明显变化,含量及体外累积释放度与第0天或第0个月相比无明显差异。结论 成功优化瑞巴派特缓释片处方;所得缓释片具有缓释效果,应于干燥条件下遮光保存。

**关键词** 瑞巴派特;缓释片;处方优化;中心点复合设计-响应面法;稳定性

## Optimization and stability study of the formulation of Rebamipide sustained-release tablets

HUANG Yueying<sup>1</sup>, BIAN Jun<sup>2</sup>, BAO Leilei<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200438, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To optimize the formulation of Rebamipide sustained-release tablets and investigate its stability. **METHODS** On the basis of single factor investigation, the central composite design-response surface method was adopted to optimize and validate the formulation using the dosage of hypromellose K100M (HPMC K100M) and poloxamer 188 as factors, comprehensive scores ( $Y$ ) of the *in vitro* cumulative release ( $Y_{0.5}$ ,  $Y_2$ ,  $Y_6$ ,  $Y_{10}$ ,  $Y_{12}$ ) of sustained-release tablets at 0.5, 2, 6, 10 and 12 h, correlation coefficient of *in vitro* cumulative release curve ( $R$ ) and viscosity ( $N$ ) as evaluation indexes. The stability of the optimized prescription was validated. **RESULTS** The optimized formulation was as follows: rebamipide 150.0 mg, L-arginine 75.0 mg, poloxamer 188 65.6 mg (13.12%), HPMC K100M 114.5 mg (22.90%), microcrystalline cellulose proper amount, micro-powder silica gel 5 mg (1%), and the total prescription amount was 500 mg. According to 3 validation experiments, the contents of rebamipide in sustained-release tablets were 100.61%, 98.69% and 99.01%, respectively. The obtained sustained-release tablets released for 12 h continuously, with *in vitro* cumulative release  $\geq 90\%$ , with good repeatability. The deviation between the real values and the predicted values of the 3 indicators  $Y$ ,  $N$  and  $R$  were all less than 10%. In the stability tests, light would slightly reduce the content after 10 days of storage at 25 °C and relative humidity (90 $\pm$ 5)%, the tablets expanded and split from the 5th day, and the release rate slowed down; in high temperature, accelerated and long-term stability tests, the properties of the tablets have no significant changes, and the content and *in vitro* cumulative release have no significant differences compared with the 0th day or 0th month. **CONCLUSIONS** Successfully optimized the formulation of Rebamipide sustained-release tablets. The sustained-release tablets obtained have sustained-release effect and should be stored in a dark place under dry conditions.

**KEYWORDS** rebamipide; sustained-release tablets; formulation optimization; central composite design-response surface method; stability

\* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 制剂研发与质量控制。E-mail: mdfn2013@163.com

# 通信作者 副主任药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 中药药理学。E-mail: annabao212@126.com

瑞巴派特是一种内源性黏膜保护剂, 主要用于胃溃疡<sup>[1]</sup>、溃疡性结肠炎<sup>[2]</sup>、内镜黏膜下剥离术后溃疡<sup>[3]</sup>的治疗。该药可正向诱导环氧合酶2活化并刺激前列腺素受

体表达,进而提高胃黏膜内源性前列腺素水平、增加胃黏液分泌;同时,其还可激活生长因子(如表皮生长因子、血管内皮生长因子和肝细胞生长因子等)及其受体在溃疡胃黏膜上的表达,抑制炎症因子分泌,清除活性氧自由基,促进黏膜损伤愈合等<sup>[4]</sup>。目前,瑞巴派特有片剂、胶囊剂等在售,但均存在半衰期短(1.5~2.0 h)、患者依从性差等问题<sup>[5]</sup>。笔者前期通过大鼠胃肠吸收实验发现,瑞巴派特为全胃肠道吸收药物<sup>[6]</sup>,遂根据其药动学特点和现有剂型缺陷,将该药设计为缓释制剂。在此基础上,本研究拟进一步优选瑞巴派特缓释片处方,并考察所制片剂的稳定性,旨在为瑞巴派特缓释制剂的研发提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有UV-2550型分光光度计[岛津企业管理(中国)有限公司]、ZRS-8G型系列智能溶出试验仪(天津天河医疗仪器有限公司)、BC-50E型低温光照仪(青岛海尔股份有限公司)、LHRS-400B型恒温恒湿培养箱(上海博泰实验设备有限公司)、202-2DA型数显电热恒温干燥箱(上海阳光实验仪器有限公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

瑞巴派特对照品(批号141019,纯度99.9%)、瑞巴派特原料药(批号150911,纯度99.7%)均购自浙江远力健药业有限公司。L-精氨酸(批号20160217)购自上海易蒙斯化工科技有限公司;泊洛沙姆188(批号WPD1608B)购自德国BASF公司;羟丙甲纤维素K100M(hypromellose K100M, HPMC K100M,批号SH234187)购自上海卡乐康包衣技术有限公司;微晶纤维素(批号1712130)、微粉硅胶(批号171202)均购自安徽山河药用辅料股份有限公司;上述辅料均为药用级。甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 瑞巴派特缓释片的制备

按处方量称取瑞巴派特原料药150.0 mg、L-精氨酸75.0 mg(用量于前期预实验确定)和泊洛沙姆188、HPMC K100M、微晶纤维素适量,采用熔融法制备瑞巴派特固体分散体,均匀分散后,迅速冷却,于干燥箱中干燥1 h,粉碎过30目筛,再加填充剂微晶纤维素和润滑剂微粉硅胶5 mg(1%),混匀压片,总处方量为500 mg。

### 2.2 瑞巴派特含量的测定

2.2.1 溶液的制备 (1)对照品贮备液:精密称取瑞巴派特对照品50.08 mg,置于50 mL量瓶中,用0.1 mol/L NaOH溶液溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取上述溶液1 mL,用水制成质量浓度为100.16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品贮备液。(2)供试品贮备液:取瑞巴派特缓释片粉末(约含瑞巴派特50 mg),精密称定,置于50 mL量瓶中,用水溶解并稀释至刻度;精密量取上述溶液1 mL至10 mL量瓶中,用水定容,即得供试品贮备液。(3)辅料溶液:取与

瑞巴派特缓释片同比例的辅料(不含瑞巴派特)适量,按“2.2.1(2)”项下方法制备,即得辅料溶液。

2.2.2 检测波长确定 将对照品贮备液和辅料溶液分别置于分光光度计中,在200~400 nm波长范围内进行紫外扫描。结果表明,瑞巴派特在230 nm和328 nm波长处均有较大吸收,辅料无干扰,考虑到末端吸收问题,本文选择328 nm作为检测波长(图略)。

2.2.3 方法学考察 参照2020年版《中国药典》(四部)相关通则要求进行方法学考察<sup>[7]</sup>。(1)线性关系考察:精密吸取“2.2.1(1)”项下对照品贮备液适量,用水稀释,制成瑞巴派特质量浓度分别为5.008、10.016、20.032、30.048、40.064、50.080  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列溶液,在328 nm波长处测定吸光度,以吸光度为纵坐标(Y)、瑞巴派特质量浓度为横坐标(X)进行线性回归,得回归方程为 $Y=0.0163X+0.0048$ ( $R^2=0.9999$ ),瑞巴派特检测质量浓度的线性范围为5.008~50.080  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。(2)精密度的考察:按上述方法配制低、中、高质量浓度(10.016、30.048、50.080  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )对照品溶液,于1 d内重复测定5次,计算日内精密度;连续测定5 d,计算日间精密度。结果显示,日内、日间精密度RSD均小于2%( $n=5$ ),表明仪器精密度良好。(3)稳定性考察:精密量取“2.2.1(2)”项下供试品贮备液3 mL,置于10 mL量瓶中并用水定容,混匀,分别于室温下放置0、2、4、6、8、24 h时在328 nm波长处测定吸光度。结果显示,吸光度的RSD为0.39%( $n=6$ ),提示供试品贮备液在24 h内稳定性良好。(4)重复性考察:取瑞巴派特缓释片粉末,按“2.2.1(2)”项下方法平行制备供试品贮备液6份;取供试品贮备液3 mL,置于10 mL量瓶中并用水定容,混匀,于328 nm波长处测定吸光度并代入回归方程计算含量,得瑞巴派特含量的RSD为0.38%( $n=6$ ),说明方法重复性良好。(5)加样回收率考察:称取已知含量的瑞巴派特缓释片粉末(约含瑞巴派特50 mg),共9份,精密称定,分别置于50 mL量瓶中,用水溶解并定容,混匀,精密量取上述溶液1.5 mL于100 mL量瓶中,分别加入相当于瑞巴派特已知量80%、100%、120%的对照品溶液[1 001.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,按“2.2.1(1)”项下方法配制]1.2、1.5、1.8 mL,用水稀释至刻度,混匀,在328 nm波长处测定吸光度,计算得瑞巴派特平均加样回收率为99.47%(RSD=0.73%, $n=9$ ),表明方法准确度良好。

### 2.3 体外累积释放度实验

按2020年版《中国药典》(四部)“溶出度与释放度测定法”项下“第一法(篮法)”操作<sup>[7]</sup>:释放介质为900 mL水,温度为 $(37.0\pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,转速为100 r/min。取瑞巴派特缓释片6片,分别置于6个溶出杯中,于0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 h时分别取样5 mL,并及时补充释放介质5 mL。取样液用0.45  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取滤液作为供试溶液。取上述供试溶液,于328 nm波长处测定吸光

度,代入回归方程计算其中瑞巴派特的质量浓度并计算体外累积释放度:体外累积释放度(%)= $\frac{C \times V \times D}{W \times F \times 1000} \times 100\%$ [式中, $C$ 为供试溶液中瑞巴派特的质量浓度( $\mu\text{g/mL}$ ), $V$ 为释放介质体积( $\text{mL}$ ), $D$ 为稀释倍数, $W$ 为片剂质量( $\text{mg}$ ), $F$ 为瑞巴派特在制剂中的百分含量(%)]。

## 2.4 瑞巴派特缓释片处方的优化

参考文献[8-12],本研究在单因素实验的基础上,选取对药物体外累积释放度影响较大的亲水凝胶骨架 HPMC K100M 用量( $X_1$ )和分散剂泊洛沙姆 188 用量( $X_2$ )为考察因素,以缓释片在 0.5、2、6、10、12 h 的体外累积释放度( $Y_{0.5}$ 、 $Y_2$ 、 $Y_6$ 、 $Y_{10}$ 、 $Y_{12}$ )的综合评分( $Y$ )、体外累积释放曲线的相关系数( $R$ )及黏冲程度( $N$ )为评价指标。体外累积释放度标准分别为 9%~12%(0.5 h)、20%~22%(2 h)、50%~55%(6 h)、81%~89%(10 h)、 $\geq 90\%$ (12 h)<sup>[13-14]</sup>, $Y=|Y_{0.5}-10\%|+|Y_2-21\%|+|Y_6-51\%|+|Y_{10}-81\%|+|Y_{12}-95\%|$ , $Y$ 取最小值; $R$ 的标准为 0.99~1.00<sup>[13]</sup>;  $N$ 的标准为严重黏冲记 0 分,黏冲记 3 分,稍微黏冲记 7 分,不黏冲记 10 分<sup>[15]</sup>。采用中心点复合设计-响应面法进行实验,具体因素与水平见表 1,实验安排与结果见表 2。

表 1 中心点复合设计-响应面法的因素与水平

水平	$X_1/\%$	$X_2/\%$
-1.414	19.96	4.95
-1	22.90	6.43
0	30.00	10.00
1	37.10	13.57
1.414	40.04	15.05

采用 Design-Expert 8.0.5b 软件对表 2 数据进行统计分析,得  $Y$ 、 $R$ 、 $N$  二项式拟合方程分别为: $Y=340.43-12.05X_1-21.61X_2+0.05X_1X_2+0.23X_1^2+0.55X_2^2$ ( $P=0.0005$ , $r=0.9361$ ); $R=-0.24+0.05X_1+0.10X_2+0.0006X_1X_2-0.0010X_1^2-0.004X_2^2$ ( $P=0.0006$ , $r=0.9319$ ); $N=13.55-0.05X_1+0.10X_2-0.006X_1^2-0.005X_2^2$ ( $P<0.0001$ , $r=0.9700$ )。  $Y$ 、 $R$ 、 $N$  的二项式拟合方程的  $P$  均小于 0.05,提示其能较好地反映因素对响应值的影响; $r$  均大

表 2 中心点复合设计-响应面法的实验安排与结果

序号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$Y/\%$	$R$	$N$
1	30.00	10.00	50.90	0.9385	7
2	30.00	10.00	27.79	0.9896	7
3	19.96	10.00	32.54	0.9692	10
4	30.00	4.95	99.29	0.6906	7
5	30.00	10.00	43.73	0.9688	7
6	22.90	13.57	13.45	0.9957	10
7	37.10	13.57	32.70	0.9790	3
8	22.90	6.43	81.56	0.8156	10
9	30.00	10.00	41.12	0.9694	7
10	37.10	6.43	95.45	0.7405	3
11	30.00	15.05	10.96	0.9925	7
12	30.00	10.00	32.16	0.9822	7
13	40.04	10.00	95.45	0.7405	3

于 0.9000,说明各二项式拟合方程与真实数据的拟合度良好,可用于瑞巴派特缓释片处方参数的预测及分析。由二项式拟合方程的方差分析结果(表 3)可知, $Y$ 、 $R$ 、 $N$  的  $F$  检验的  $P$  均小于 0.01,说明模型能准确预测具有显著性的影响因素。

采用 Design-Expert 8.0.5b 软件绘制等高线图和三维响应面图(图 1)。结果显示,因素  $X_1$ (HPMC K100M 用量)对药物的释放有显著影响,因素  $X_2$ (泊洛沙姆 188 用量)的影响较弱。 HPMC K100M 用量越大,释药速度越慢且越均匀;泊洛沙姆 188 用量增加,释药速度缓慢加快; HPMC K100M 用量越大, $R$  越大;泊洛沙姆 188 用量越大, $R$  越小。黏冲现象主要受泊洛沙姆 188 用量的影响,泊洛沙姆 188 用量越大,黏冲现象越严重。采用 Design-Expert 8.0.5b 软件对上述二项式拟合方程求解,确定最优处方为:泊洛沙姆 188 用量 13.12%, HPMC K100M 用量 22.90%。

根据最优处方,结合生产实际,确定最终处方为:瑞巴派特 150.0 mg、泊洛沙姆 188 65.6 mg、L-精氨酸 75.0 mg、HPMC K100M 114.5 mg、微晶纤维素适量、微粉硅胶 5 mg,总处方量为 500 mg。根据该处方制备 3 批瑞巴派特缓释片进行验证实验,按“2.2”“2.3”项下方法测定其含量及体外累积释放度,并考察  $Y$ 、 $R$ 、 $N$  实测值与预测值的偏差[偏差=(预测值-实测值)/预测值 $\times 100\%$ ]。结果显示,瑞巴派特的含量分别为 100.61%、98.69%、99.01%,缓释片在 0.5、2、6、10、12 h 的体外累积释放度

表 3 中心点复合设计-响应面法的  $Y$ 、 $R$ 、 $N$  二项式拟合方程的方差分析结果

方差来源	自由度	$Y/\%$				$R$				$N$			
		平方和	均方	$F$	$P$	平方和	均方	$F$	$P$	平方和	均方	$F$	$P$
回归模型	5	11 184.49	2 236.90	20.51	0.0005	0.15	0.03	19.16	0.0006	72.08	14.42	45.32	<0.0001
$X_1$	1	1 863.80	1 863.80	17.09	0.0044	0.02	0.02	14.20	0.0070	71.40	71.40	224.45	<0.0001
$X_2$	1	8 177.77	8 177.77	75.00	<0.0001	0.09	0.09	58.89	0.0001	0	0	0	1.0000
$X_1X_2$	1	7.18	7.18	0.066	0.8048	<0.01	<0.01	0.56	0.4779	0	0	0	1.0000
$X_1^2$	1	917.60	917.60	8.42	0.0230	0.02	0.02	10.92	0.0130	0.68	0.68	2.14	0.1873
$X_2^2$	1	345.76	345.76	3.17	0.1182	0.02	0.02	14.10	0.0071	0.03	0.03	0.09	0.7786
残差	7	763.27	109.04			0.01	<0.01			2.23	0.32		
失拟项	3	422.44	140.81	1.65	0.3125	0.01	<0.01	7.94	0.0368	2.23	0.74		
纯误差	4	340.83	85.21			<0.01	<0.01			0	0		
总误差	12	11 947.76				0.16				74.31			

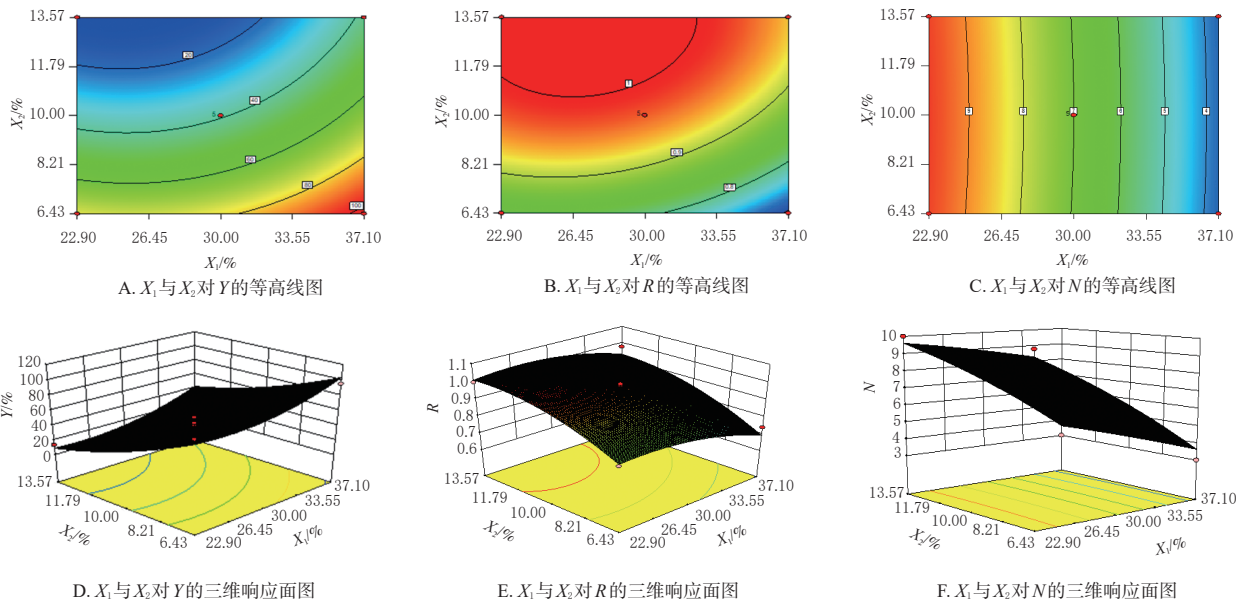


图1  $X_1$ 、 $X_2$ 对 $Y$ 、 $R$ 、 $N$ 影响的等高线图和三维响应面图

分别为 $(9.59 \pm 0.69)\%$ 、 $(22.28 \pm 0.08)\%$ 、 $(54.00 \pm 0.71)\%$ 、 $(80.77 \pm 0.61)\%$ 、 $(94.32 \pm 0.45)\%$ ，RSD均小于2.00% ( $n=3$ )，表明所制缓释片能持续12 h释药，体外累积释放度 $\geq 90\%$ ，重现性良好，本品的处方和工艺设计合理。 $Y$ 、 $R$ 、 $N$ 的实测值分别为10.70%、0.996 5、10.00，与预测值11.63%、1.000 0、9.76的偏差均小于10%，表明所建模型具有良好的预测效果<sup>[16]</sup>。

## 2.5 释药曲线方程拟合及释药机制研究

参考文献[14, 17]对瑞巴派特缓释片进行释药曲线方程拟合及释药机制研究。取瑞巴派特缓释片进行体外累积释放度实验，将体外累积释放度( $Q$ )与时间( $t$ )进行曲线拟合，探讨释药机制。以Origin 9.0软件进行释药曲线方程拟合，结果见表4。

表4 瑞巴派特缓释片释药曲线方程拟合结果

模型	方程	$R^2$
零级释放	$Q=7.5127t+6.6836$	0.9974
一级释放	$\ln(1-Q)=175.3196+0.063t$	0.9939
Higuchi	$Q=-15.6457+29.8337t^{1/2}$	0.9729
Peppas	$Q=13.0217t^{0.7955}$	0.9988

由表4可知，Peppas方程对该实验数据结果的拟合度最高( $R^2=0.9988$ )，其扩散指数( $n$ )为0.7955，提示瑞巴派特缓释片的体外释药特征符合混合型机制；此外，因零级释放模型方程的 $R^2$ 为0.9974，说明瑞巴派特缓释片具有较好的缓释效果。

## 2.6 瑞巴派特缓释片稳定性实验

参照2020年版《中国药典》(四部)相关通则方法<sup>[7]</sup>，对3批样品进行稳定性研究，主要考察瑞巴派特缓释片的性状、含量、体外累积释放度等参数的变化。

2.6.1 影响因素实验 (1)光照实验：取样品适量，裸置于恒定质量的玻璃皿中，在 $(4\ 500 \pm 500)$ lx的光照下放置10 d。结果(表5)显示，光照10 d后，样品性状与第0天相比无明显变化，体外累积释放度与第0天相比无明显差异，含量略有下降。(2)高温实验：取样品适量，裸置

于恒定质量的玻璃皿中，置于干燥箱内，于 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 下放置10 d。结果(表5)显示，高温放置10 d后，样品性状与第0天相比无明显变化，含量、体外累积释放度与第0天相比亦无明显差异。(3)高湿实验：取样品适量，裸置于恒定质量的玻璃皿中，置于恒温恒湿培养箱内，在温度为 $25^\circ\text{C}$ ，相对湿度分别为 $(75 \pm 5)\%$ 、 $(90 \pm 5)\%$ 的条件下放置10 d。结果(表5)显示，在温度 $25^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(75 \pm 5)\%$ 条件下放置10 d后，片剂稍有膨胀，含量、体外累积释放度与第0天相比无明显差异；在温度 $25^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(90 \pm 5)\%$ 条件下放置10 d后，片剂从第5天起出现膨胀并开裂、释放速率减慢等现象，含量与第0天相比无明显差异。

表5 瑞巴派特的影响因素实验结果( $n=3$ )

影响因素	时间/d	外观	含量/%	体外累积释放度/%				
				0.5 h	2 h	6 h	10 h	12 h
光照	0	白色完整	98.67	10.48	23.61	53.71	84.80	97.81
	5	白色完整	97.70	10.88	24.23	55.79	85.36	97.17
	10	白色完整	97.23	11.52	23.41	54.99	85.49	99.84
高温	5	白色完整	100.31	10.77	24.24	55.58	83.64	97.60
	10	白色完整	99.30	10.39	23.47	53.71	81.80	95.54
高湿[相对湿度 $(75 \pm 5)\%$ ]	5	轻微膨胀	98.76	10.08	24.63	55.22	83.89	97.37
	10	轻微膨胀	100.41	9.02	23.00	56.94	90.29	100.76
高湿[相对湿度 $(90 \pm 5)\%$ ]	5	膨胀裂片	98.77	7.28	19.22	48.86	74.41	86.26
	10	膨胀裂片	98.23	6.14	15.70	45.57	72.51	86.45

2.6.2 加速稳定性实验 模拟本品市售包装，并在相对湿度 $(75 \pm 5)\%$ 、温度 $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下放置6个月。结果(表6)显示，样品性状无明显变化，含量和体外累积释放度测定结果与第0个月相比均无明显差异，表明样品加速稳定性良好。

2.6.3 长期稳定性实验 模拟本品市售包装，并在相对湿度 $(65 \pm 5)\%$ 、温度 $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下放置12个月。结果(表7)显示，样品性状无明显变化，含量和体外累积释放度测定结果与第0个月相比均无明显差异，表明样品长期稳定性良好。

表6 瑞巴派特缓释片加速稳定性实验结果( $n=3$ )

时间/月	外观	含量/%	体外累积释放度/%				
			0.5 h	2 h	6 h	10 h	12 h
0	白色完整	98.37	10.78	24.03	55.97	82.82	93.63
1	白色完整	99.01	9.31	21.38	59.08	84.63	93.60
3	白色完整	98.70	9.042	21.01	49.63	78.57	90.42
6	白色完整	98.12	8.57	20.92	50.87	81.68	92.46

表7 瑞巴派特缓释片长期稳定性实验结果( $n=3$ )

时间/月	外观	含量/%	体外累积释放度/%				
			0.5 h	2 h	6 h	10 h	12 h
0	白色完整	99.73	10.78	24.03	55.97	82.82	93.63
3	白色完整	99.71	9.96	22.24	55.35	83.69	95.38
6	白色完整	98.55	6.84	18.65	59.17	86.30	94.68
9	白色完整	98.79	6.99	19.02	58.58	85.55	95.00
12	白色完整	98.03	7.42	19.20	59.12	84.35	94.80

### 3 讨论

以 HPMC K100M 为骨架材料制成凝胶型骨架片, 药物释放具有先快后慢的特征。前期研究显示, 泊洛沙姆 188 可增加药物的溶出, 调节药物的释放<sup>[18]</sup>。通过分析三维响应面图发现, 随着 HPMC K100M 用量的增加, 释药速度减慢且更均匀; 随着泊洛沙姆 188 用量的增加, 释药速率缓慢加快。这是因为 HPMC K100M 水合膨胀可形成凝胶屏障, 黏度和用量越大, 凝胶强度越大, 药物的溶出扩散和 HPMC K100M 的溶蚀速度越慢, 导致释药速度减慢; 泊洛沙姆 188 为表面活性剂, 可在凝胶层中形成孔道, 减少药物的扩散阻力, 增加药物的溶出, 二者相结合可以达到理想的释放效果。

通过 Origin 9.0 软件拟合释药曲线方程发现, 瑞巴派特缓释片释药机制更接近 Peppas 方程( $n$  为 0.795 5), 符合混合型释药机制。这说明在此系统中, 骨架材料的水合膨胀和溶蚀、药物的溶出和扩散等同时影响着缓释片中瑞巴派特的溶出<sup>[14,17]</sup>。

稳定性实验中, 光照对瑞巴派特缓释片的含量略有影响; 高湿对瑞巴派特缓释片有较大影响, 可导致片剂膨胀、开裂, 并减缓释放速率; 高温对瑞巴派特缓释片无明显影响。因此, 本品应采用遮光材料包装, 于干燥处密封保存。模拟市售包装后进行的加速稳定性实验及长期稳定性实验结果显示, 瑞巴派特缓释片性状均无明显变化, 含量和体外累积释放度与第 0 个月相比均无明显差异, 表明瑞巴派特缓释片加速和长期稳定性良好。

通过对瑞巴派特缓释片进行处方优选及稳定性考察发现, 缓释片体外累积释放度重现性良好, 药物含量稳定, 稳定性良好。但本研究在进行处方优化时, 只考察了 12 h 的体外累积释放度, 未进行 24、36 h 的体外累积释放实验, 后续将进一步完善并进行体内药动学研究, 为瑞巴派特缓释片的临床应用提供实验依据。

### 参考文献

[1] 刘新尧, 王晓辉, 王少鑫, 等. 瑞巴派特治疗幽门螺杆菌阴性胃溃疡细胞因子变化和疗效分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(8): 910-913.

[2] 李国锋, 任非, 山本昌, 等. 月桂酸对瑞巴派特经大鼠结肠黏膜透过性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(6): 475-478.

[3] ICHIDA T, UEYAMA S, ETO T, et al. Randomized controlled trial comparing the effects of vonoprazan plus rebamipide and esomeprazole plus rebamipide on gastric ulcer healing induced by endoscopic submucosal dissection[J]. Intern Med, 2019, 58(2): 159-166.

[4] 韩涛涛, 陈楚岩, 王静, 等. 瑞巴派特对非甾体抗炎药相关小肠黏膜损伤的保护机制[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(3): 183-189.

[5] 方宝霞, 乌月, 李鹏, 等. 瑞巴派特药理作用及临床应用研究进展[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 208-213.

[6] 黄月英, 卞俊. 瑞巴派特在大鼠胃肠道的吸收动力学研究[J]. 解放军药学学报, 2016, 32(2): 144-147.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 39, 132, 457.

[8] 刘骏, 罗莹, 张婧, 等. 白头翁皂苷 B4 长循环脂质体的处方优化与评价[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(16): 1524-1529.

[9] KAMBOJ S, SETHI S, RANA V. A spray dried Nelfinavir Mesylate particles for enhanced oral bioavailability: systematic formulation optimization and *in-vivo* performance [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 176: 288-299.

[10] 裴河欢, 李琦, 孙朋, 等. 星点设计-响应面法优选余甘子保健饮料制备工艺[J]. 中国药业, 2021, 30(9): 39-42.

[11] 王彬彬, 吕白, 张琦, 等. 星点设计-效应面法优化负载和厚朴酚的当归多糖-小柴碱聚合物胶束的处方工艺研究[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1021-1029.

[12] 张宇航, 邱智东, 邱野, 等. 金丝桃苷混合纳米胶束的制备及其肠吸收研究[J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1189-1197.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则[EB/OL]. (2007-10-23) [2022-04-29]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=dac5b835d998583987208ad6fef9d01b>.

[14] 王柯玉. 盐酸丁螺环酮缓释片的制备及其体内外释药研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.

[15] 杨欣欣, 洪禹昕, 张睿, 等. 朱砂锆球水飞工艺及质量评价研究[J]. 中草药, 2022, 53(7): 1993-2002.

[16] MONTGOMERY D C. Design and analysis of experiments 8th edition with student solutions manual and design expert 8.0.7 set[J]. Technometrics, 2001, 48(1): 158.

[17] 邱怡虹, 陈义生, 张光中, 等. 固体口服制剂的研发: 药学理论与实践[M]. 郑梁元, 金方, 译. 北京: 化学工业出版社, 2013: 245-246.

[18] 张雪. 黄芩苷、水飞蓟素固体分散体的制备及性能研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2020.

(收稿日期: 2022-05-08 修回日期: 2022-08-15)

(编辑: 曾海蓉)