

盐酸雷尼替丁 HPM C骨架片药物释放影响因素研究

程紫骅 刘 燕¹ 朱家璧

(中国药科大学中昆药剂研究所,南京 210009)

摘要 用 HPMC 为骨架材料,用湿法制粒,将易溶于水的盐酸雷尼替丁制成缓释骨架片,考察 HPMC 的用量、粘度、湿润剂的浓度,压片压力、片剂大小和亲水性及疏水性辅料对盐酸雷尼替丁缓释骨架片体外释药速率的影响。结果表明盐酸雷尼替丁缓释片的体外释放行为均符合 Higuchi 方程。HPMC 用量、压片压力、片剂大小对盐酸雷尼替丁缓释片的释放速率均有显著性影响; HPMC 粘度和用不同浓度乙醇制粒对盐酸雷尼替丁的释放速率影响不明显; 亲水性辅料乳糖、PVP-K₃₀ 和疏水性辅料 EC 加入均对释药速率有较大影响,前者加快药物释放而后者减慢药物释放。

关键词 盐酸雷尼替丁; HPMC; 骨架片; 释放

羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) 是应用较广的药用辅料之一。由于它具有乳化、增稠、助悬、增粘、粘合、胶凝和成膜性质, 在药剂中多用作粘合剂、分散剂、增稠剂和薄膜包衣材料^[1,2]。近年来随着给药系统的研究及理论的发展深入, HPMC 越来越多地用于药物骨架片的研究^[2,3]。Alderman^[4] 论述了 HPMC 亲水骨架片的缓释作用并认为该聚合物遇水时水化形成凝胶层, 通过二种机制控制药物释放, 水溶性药物通过从凝胶层的扩散和凝胶溶蚀释放; 而难溶性药物只是通过骨架溶蚀而释放。由此可见, 不同溶解度药物的 HPMC 骨架片的释放影响因素不尽相同。本文选用水溶性药物盐酸雷尼替丁为模型药物, 对 HPMC 亲水性凝胶骨架片释放的影响因素进行了研究。

1 药品与仪器

盐酸雷尼替丁 (西南第一制药厂); HPMC (Methocel K_{4M}, K_{15M}, K_{100M}), 英国 Colorcon 公司; 乳糖、EG PVP-K₃₀ 均为药用规格; 其它试剂均为分析纯。

752C 紫外可见分光光度计 (上海第三分析仪器厂); ZRS-4 智能溶出仪 (天津大学无线电厂); 78X-2型片剂四用测定仪 (上海黄海药检仪器厂)。

2 实验方法

2.1 骨架片的制备

将药物 (过 100 目) 和 HPMC 等各种辅料混匀, 用 9% 乙醇湿法制粒 (用 24 目筛制粒), 55℃ 烘干、整粒, 加 0.75% 硬脂酸镁压片, 即得。

2.2 释放度测定

采用模拟人体胃肠 pH 的测定方法, 分别量取人工胃液 750 ml 注入溶出杯中, 保持温度在 37±0.5℃, 采用转篮法, 转速为 100 r/min, 在第 2 h 取样完毕并补液后于杯内加入 0.2 mol/L 磷酸钠溶液 250 ml, 使释放介质的 pH 为 6.8 (即人工肠液), 在波长 314 nm 处测吸收度。

2.3 不同因素对释药速率的影响

2.3.1 HPMC 粘度的影响 用 3 种粘度规格的 HPMC (K_{4M}, K_{15M}, K_{100M}), 相同粒径 (100 目) 药物与 HPMC 的比为 1:0.8, 制粒压片, 测定并比较其释药速率。

2.3.2 HPMC 用量的影响 药物量为 150 mg, HPMC (K_{15M}, 100 目) 分别为 70, 110, 150, 190 mg, 各处方分别制粒压片, 测定释放度并比较其释药速率。

2.3.3 不同浓度湿润剂的影响 分别选用 60%, 80%, 95% 乙醇溶液制软材 (以捏之成团压之即散

为准)制粒压片,测定释放度并比较其释药速率。

2.3.4 压片压力的影响 将同一处方(K_{15M})制得的同一批颗粒分别用不同压力压片,得3种不同硬度片剂,压力分别为4,8,12 kg/cm²三种,测定片剂释放度并比较其释药速率。

2.3.5 片剂大小的影响 将同一批颗粒按同一重量分别压成11,10,9 cm²不同直径的片剂,压力在5-6 kg左右,测定释放度并比较其释药速率。

2.3.6 辅料的影响 比较亲水性辅料乳糖、PV P-K₃₀和疏水性辅料EC对盐酸雷尼替丁骨架片释放的影响,各种辅料每片用量为:乳糖和PV P-K₃₀分别为0.40 mg,EC用量为0.60 mg。

3 结果与讨论

本实验所制备的盐酸雷尼替丁HPMC缓释骨架片,其释药行为均符合Higuchi方程(其释药百分数与时间的平方根有良好的线性关系,其相关系数r均大于0.99)。

3.1 HPMC粘度的影响

实验结果表明3种粘度的HPMC制成的骨架片,其释药速率无显著差异,从而说明水溶性药物盐酸雷尼替丁HPMC骨架片的释放与HPMC的粘度在本实验用量范围内关系不大,这可能与水溶性药物的释药机理有关。本文的结果与文献^[2,3]

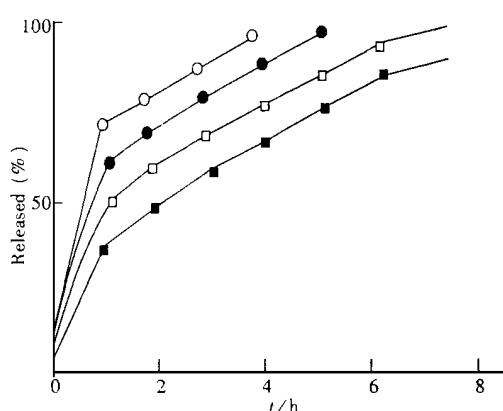


Fig 1. Drug release rates from ranitidine matrix tablets containing different amount of HPMC. ○—70 mg, ●—110 mg, □—150 mg, ■—190 mg

3.5 片剂大小的影响

图3结果表明相同处方用不同大小的冲头压片其释药速率随着骨架片体积的增大而增大,其结果有显著性差异。这是由于在相同重量情况下,片剂

报道结果一致。

3.2 HPMC用量的影响

实验结果表明(见图1)盐酸雷尼替丁骨架片的释放随着HPMC用量的增加而减慢,骨架片中HPMC用量对改变释药速率有极显著性差异($P < 0.01$),与文献报道一致^[2]。这是由于随着HPMC用量的增加,所形成的水凝胶骨架层越厚,从而使药物扩散及凝胶骨架溶蚀越慢,因而水溶性药物盐酸雷尼替丁释放越慢。

3.3 不同浓度湿润剂的影响

选用乙醇浓度分别为65%,80%,95%制粒制得的骨架片,其释药速率无显著差异。以上醇浓度均能较好地制粒,但由于盐酸雷尼替丁易吸湿,且遇水后色泽加深,宜选用高浓度(95%)乙醇制粒。

3.4 压片压力的影响

用相同处方的颗粒分别用不同压力压片,测得片剂压力为4,8,12 kg/cm²,其释药速率结果见图2。由图2可见片剂压力增大,其释药速率变小。这可能是由于HPMC(K_{4M} , K_{15M} , K_{100M})均较疏松,密度较小,当压力改变时,孔隙度改变。当压力小时,孔隙度大,骨架疏松,药物易于扩散;当压力增大时,孔隙度变小,骨架致密,药物扩散慢所致。此外,由于雷尼替丁是黄色粉末,如选用较小压力,骨架片外观不够美观。

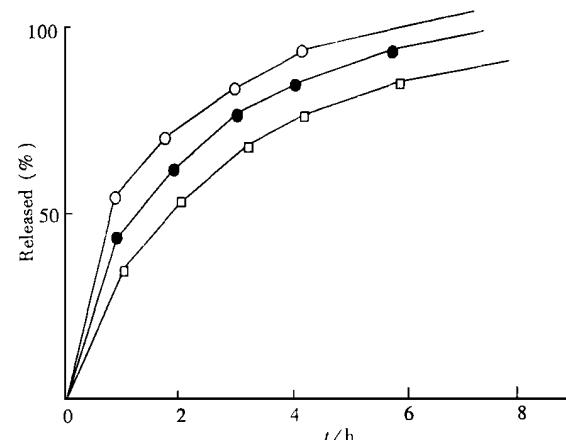


Fig 2. Drug release rates from ranitidine matrix tablets in different compressing pressure. ○—4 kg/cm², ●—8 kg/cm², □—12 kg/cm²

直径越大表面积越大,药物溶出越快所致。与文献^[4]结果一致。

3.6 辅料的影响

亲水性辅料乳糖、PV P-K₃₀和疏水性辅料EC

对本骨架片的释药速率均有影响,结果(见图4)表明:随着乳糖、PVP-K₃₀加入,释药速率明显增加;

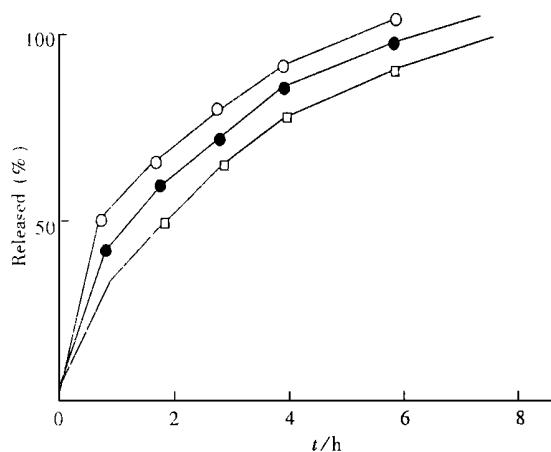


Fig 3. Drug release rates from ranitidine matrix tablets in different diameter. □—11 mm, ●—10 mm, □—9 mm

上述结果可看出:水溶性药物盐酸雷尼替丁 HPM C骨架片释药速率的主要影响因素为 HPM C的用量、压片压力、片剂大小及辅料的加入。

参考文献

- 1 罗明生,高天惠主编.药用辅料大全.成都:四川科学技术出版社,1993.3
- 2 董志超,蒋雪涛.羟丙基甲基纤维素的性质对药物亲水性骨架

而随着 EC的加入释药速率明显减慢

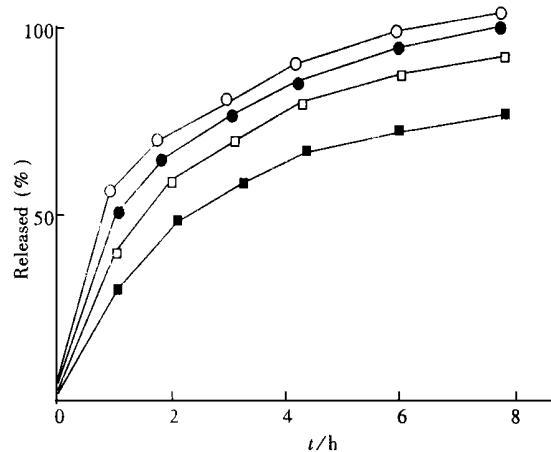


Fig 4. Drug release rates from ranitidine matrix tablets containing different additive. □—lactose, ●—PVP-K₃₀, □—EC, ■—no additive

片溶出度的影响.药学学报, 1994, 29(12): 920

- 3 Guojie Xu, Hisakazu Sunada. Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Chm Pharm Bull*, 1995, 43(3): 483
- 4 Ford JL, Rubinster M H, McCaul F, et al. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetic from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int J Pharm*, 1985, 24 327

The Factors Influencing Ranitidine Hydrochloride Release from Hydroxypropylmethylcellulose Matrix Tablet

Cheng Zihua, Liu Yan, Zhu Jiabi

Zhong-Kun Institute of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract The HPM C matrix tablet of soluble ranitidine hydrochloride(R) was compressed by wet method. Its effect of the amount and viscosity of HPM C, compressing pressure, tablet size and additives on release of the drug from matrix tablets was observed. The results showed that the release behavior of tablets followed Higuchi kinetics. The R release rate was decreased with increasing content of HPM C, tablet hardness and tablet size. The effect of viscosity of HPM C and alcohol content were not significant. The additives of hydrophilic lactose, PVP-K₃₀ and lipophilic EC could affect the R release, and the former could increase the release of the matrix tablet and the later could slow the release.

Key words Ranitidine; HPM C; Matrix tablet; Sustained release