

马来酸罗格列酮胃漂浮型缓释片的研究

冯 浩, 王智民, 陈大为¹

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700; 沈阳药科大学, 沈阳 110016)

摘 要 目的 根据流体动力学平衡控释原理(HBS)研制了马来酸罗格列酮胃漂浮型缓释片。方法 以体外释放度和漂浮情况为筛选指标, 采用单因素考察和正交试验设计相结合, 对胃漂浮缓释片的处方、制备工艺及体外释放条件进行优化筛选; 采用 γ 闪烁照相技术对优化处方的体内漂浮情况进行胃内动态观察; 结果 马来酸罗格列酮胃漂浮缓释片在释放介质中迅速起漂, 持漂时间超过 12 h, 12 h 达最大累积释放; 初步确定在胃内滞留时间达 3 h 以上; 结论 优化处方的释放过程符合 Higuchi 方程, 释放机制为异常扩散; 胃漂浮片在胃内滞留时间明显长于普通片。

关键词 马来酸罗格列酮; 胃漂浮型缓释片; HBS 原理; γ 闪烁照相技术; Higuchi 方程

中图分类号: R994.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-5048(2002)03-0196-04

马来酸罗格列酮为第二代噻唑烷二酮(TZD)类降糖新药^[1], 主要通过增加胰岛素敏感性来发挥药效, 用于治疗 II 型糖尿病。该药上市仅一个月就有 23 万张处方^[2], 根据该药物处方前的研究表明, 其在人工胃液中的溶解度约为人工肠液的一万倍以上, 这提示当缓释片进入胃肠道中性或碱性环境时, 导致药物溶出和吸收的降低, 致使缓释制剂无法达到与普通制剂相同的生物利用度。

本文根据流体动力学平衡控释系统原理(Hydrodynamically balanced drug delivery system, HBS), 选用高粘度的亲水凝胶材料 HPMC, 同时加入适量发泡剂, 采用全粉末直接压片, 将其设计成一种新型生物等效性给药系统——马来酸罗格列酮胃内滞留缓释片, 通过延长在胃内滞留时间, 药物不断缓慢释放, 使缓释片剂具有与普通片剂多剂量给药相同的生物利用度^[3]。本文采用正交试验设计优化筛选处方, 并利用同位素闪烁照相技术对胃漂浮缓释片在人体胃内的滞留情况进行验证^[4, 5]。

1 药品与仪器

马来酸罗格列酮(中国中医研究院中药所化学室合成); 马来酸罗格列酮片(Avandia, 购自美国医生处方); $^{99}\text{mTcO}_4^-$ 洗脱液(北京森科医药有限公

司); 羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素(英国 Colorcon 公司); 聚乙烯吡咯烷酮(BASF 进口分装); 碱式碳酸镁(北京双环化学试剂厂); α -乳糖(军事医学科学院药材供应站); 硬脂酸镁(上海药用辅料厂); 所用试剂均为分析纯。

智能溶出实验仪(日本 Toyoma 公司); TDP 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); Mini 型干法制粒机(日本 Freund 公司); UV-3000 紫外双波长扫描分光光度仪; 岛津 LC-10A 高效液相色谱仪(日本岛津公司); 单光子发射计算机断层显像系统(北京中日友好医院核医学中心)。

2 实验方法

2.1 体外定量测定方法的建立

2.1.1 紫外最大吸收波长的确定 称取马来酸罗格列酮标准品适量, 用 1:1 配比的乙腈-水溶液溶解并稀释至刻度, 以混合溶剂为空白, 进行紫外扫描, 在 245 nm 处有最大吸收峰, 且辅料无干扰, 故选择 245 nm 为紫外检测波长。

2.1.2 系统适用性实验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以 0.05 mol/L 乙酸铵缓冲溶液(取乙酸铵 3.8 g, 加水 1000 ml 溶解, 用冰醋酸调节 pH 为 6.0)-乙腈(50:50)为流动相, 检测波长为 245 nm,

柱温为室温, 流速为 1 ml/min, 理论塔板数按主峰计算应不低于 2000。HPLC 色谱图见图 1。

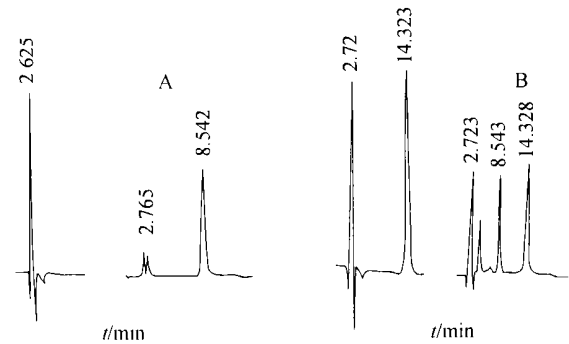


Fig 1. Chromatogram of rosiglitazone maleate by HPLC
A. Standard; B. Sample

2.1.3 标准曲线的绘制 分别配制浓度为 0.86, 1.72, 3.44, 5.16, 10.3 μg/ml 的标准溶液, 分别精密吸取上述溶液 20 μl, 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 量取峰面积, 以进样浓度对主峰峰面积进行线性回归, 回归方程为 $A=42888.51C+2844.04$, $r=0.9994$ ($n=5$), 结果表明, 马来酸罗格列酮在 0.86~10.3 μg/ml 浓度范围内有较好的线性关系。

2.1.4 日内和日间精密度实验 精密吸取 5.16 μg/ml 的标准品溶液 20 μl, 注入液相色谱仪, 1 日及 5 日内重复进样 5 次, 记录主峰的峰面积, 计算日内的 RSD 为 0.42% ($n=5$), 日间的 RSD 为 1.04% ($n=5$)。

2.1.5 重现性实验 按处方量称取 5 份样品, 分别置于 100 ml 量瓶内, 用 0.1 mol/ml 的盐酸溶液溶解稀释至刻度, 过滤, 精密吸取续滤液 1 ml 置 10 ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 即得 5 份供试液。以标示量计算药片中主药的含量, 含量测定结果间的 RSD 为 2.00%。

2.1.6 回收率实验 配置低、中、高 3 种含量样品的溶液, 进行回收率实验, 结果 3 种不同浓度的供试液平均回收率为 99.27%, RSD 为 1.52%。

2.2 正交设计法优化胃漂浮型缓释片的处方

2.2.1 体外漂浮情况观察 0.1 mol/L 的盐酸溶液 900 ml, 100 r/min 恒速转动, 恒定温度 (37±0.5) °C 条件下, 取漂浮缓释片置于转篮中, 自转篮放入起观察起漂时间及持漂时间, 片剂在 5 min 内起漂, 持漂时间在 12 h 以上。

2.2.2 释放度试验 按照中国药典 2000 版一部释放度测定法第一法(附录 XC)测定, 取片剂 6 片,

分别置于转篮中, 以 0.1 mol/L 的盐酸 900 ml 为溶出介质, 温度为 (37±0.5) °C, 转速为 100 r/min 条件下, 依法操作, 自运转开始时计时, 分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 1 ml, 随即补加相应新鲜介质 1.0 ml。据标准溶液对照法计算介质中主药的浓度, 并由下式求出药物累计释药百分率 Q 。

$$Q(\%) = \frac{C \cdot V \cdot D}{F \cdot 1000} \times 100\%$$

其中 C 为溶出液的浓度 (μg/ml), V 为溶出介质的体积 (ml), D 为稀释倍数, F 为样品中标示量。
2.2.3 片剂的制备工艺 将主药与 HPMC 等辅料分别粉碎, 过筛(中国药典 3 号筛), 混合均匀后, 再过筛, 然后在适宜压力下全粉末直接压片, 硬度控制在 3~5 kg, 每片片重为 0.1 g, 含主药 8 mg。

2.2.4 正交实验设计 按正交表 $L_9(3^4)$ 选取三因素三水平表(见表 1)进行实验, 综合评价片剂的体外漂浮性能、释放度、外观等方面, 经过直观分析和方差检验相结合, 确定优化处方比例为 $A_3B_1C_2$, 用乳糖调节片重, 硬脂酸镁用量为 1% 制备的片剂, 外观光洁, 漂浮性能和释放情况良好。按优化处方制备 3 批制剂的体外累积释放曲线均一性好, 见图 2, 均达到预期体外设计的目标。

Tab 1. Factors and levels of orthogonal test design

Levels	A	B	C
	(HPMC-MgCO ₃)	(EC, %)	(PVP K ₃₀ , %)
1	2:1 (40:20)	9	3
2	4:1 (50:12.5)	12	5
3	6:1 (60:10)	15	7

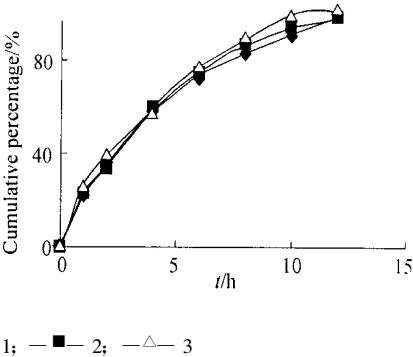


Fig 2. Release profile of three batch of formulation

2.3 制备工艺的考察

以优化处方为基础, 考察不同制备方法(全粉末直接压片、干法制粒和湿法制粒)及不同压力对

体外漂浮和药物释放的影响。

2.4 体外释放条件对释放度的影响

以优化处方和制备工艺为基础,考察转篮法与桨法、不同转速对药物释放度的影响。

2.5 胃内滞留时间的考察

将 $^{99}\text{mTcO}_4^-$ 洗脱液滴加在胃漂浮型缓释片和普通片上,用电吹风将其表面的水分吹干后,放入恒温箱内烘干 0.5 h,服用前测定片剂的放射性活度在 0.2220.243 MBq 范围内。选健康的志愿受试者 4 人,年龄在 22 ± 3 岁,随机分为两组,统一服用标准餐,每人(200 ml 牛奶和两个面包),第一组餐后用温开水 200 ml 送服一片标记 ^{99}mTc 的普通片,于 0, 20, 40, 1.0 h 监测;第二组餐后同法送服一片标记 ^{99}mTc 的供试片,于 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 h 监测,监测是通过 γ -闪烁照相机对受试者胃部定位进行 γ -闪烁扫描照相,结果见图 3。

3 结果与讨论

3.1 体外定量方法的选择

在胃漂浮缓释片释放度试验中,由于主药含量低,用紫外分光光度法无法达到要求的线性范围,因而采用灵敏度高且专属性好的 HPLC 法测定马来酸罗格列酮的含量。从方法学考察结果可以看出,该方法的精密度、重现性及回收率均符合规定。

3.2 释放度测定结果

由正交设计法优化筛选出的处方,全粉末流动性好,片剂外观光洁,投入 0.1 mol/L 的盐酸溶液中立即呈漂浮状态并持续漂浮达 12 h 以上,且 12 h 达最大累积释放。

以 3 批优化处方的体外累积释放数据对相应时间的对数进行线性拟合,其回归方程为: $Y = 30.0142t^{1/2}$, $r = 0.9953$; 由此可以看出药物释放过程符合 Higuchi 方程^[9]。

为了进一步说明药物释放的机理,采用 Peppas 方程^[7]对药物释放机制进行考察,溶出参数 n 为 0.639 ± 0.032 , 即 $0.45 < n < 0.89$, 说明马来酸罗格列酮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。

3.3 制备工艺的影响

3.3.1 制备方法的影响 湿法制粒制得的片剂释药速率明显低于干法制粒和全粉末直接压片,且起漂时间远不能达到要求,而后两者释药速率及漂浮情况无显著性差异,综合考虑各方面因素,工业化生产时制备工艺还是选择干法制粒较好。

压片时压力的大小对缓释片的体外漂浮情况、药物释放度和外观有很重要影响,研究结果表明片剂硬度控制在 3~5 kg 较适宜。

3.3.2 体外释放条件的影响 转篮转速对药物释放具有一定影响,转速低,药物释放缓慢;转速高,药物释放快,最适转速应以体内外相关性为依据^[8],故选 100 r/min 的转速较符合体内释放的条件。比较转篮法和桨法对药物释放的影响,结果表明桨法较转篮法释药明显缓慢,后者具有较好的体外释放结果,故确定转篮法作为体外释放的测定条件。

3.4 胃内滞留时间

采用 γ 闪烁照相技术对口服 ^{99}mTc 标记的滞留片和普通(对照)片在胃肠道内的转运情况进行考察,图 3 分别显示口服放射性元素标记后的普通片在胃内 0, 20, 40, 60 min 时的扫描照片,结果表明口服普通片后 20 min 药片即发生崩解,40 min 时已随胃的排空转移至肠道内;口服标记胃滞留片后 0, 1, 2, 3 h 时胃标记区内放射性活度衰减情况及药片位置的 4 张照片进行叠加,结果表明胃滞留片在 0~3 h 内曲线接近于平稳,从侧面说明凝胶骨架溶蚀的缓慢和在胃内良好的滞留状况;且右边不同时



Fig 3 Scintiphoto of the disintegrating conventional tablet

A. 0 min; B. 20 min; C. 40 min; D. 1 h

间药片位置的照片显示其 3 h 内均在胃的“标记区”内, 进一步证明该剂型具有延迟药物在胃内滞留时间的作用, 实验中有 3 人药片在胃内滞留时间达 3 h 以上, 但有一人口服胃滞留片后 1 h 就排出胃内。可能是由于个体差异造成的。

较好的实验设计应该考察漂浮缓释片在体内胃肠道转运实验的同时, 进行血药浓度的监测, 对两者的结果进行相关性的考察, 这样从一定程度上阐明药物释药过程与胃肠道转运之间的关系。

参 考 文 献

- [1] Sorbera LA, Rabasseda X, Castaner J, *et al.* Rosiglitazone maleate [J]. *Drugs of the Future*, 1998, **23**(9): 977-985.
- [2] 赵圣印(Zhao SY). 糖尿病治疗药的研究进展[J]. 国外医药-合

成药、生化药、制剂分册(*World Pharm Newsletter*), 1999, **20**(3): 130-135

- [3] 吴 伟(Wu W), 周 全(Zhou Q). 胃内滞留漂浮型给药系统的研究概况与进展[J]. 国外医药-合成药、生化药、制剂分册(*World Pharm Newsletter*), 1998, **19**(2): 123-128.
- [4] Brahma N, Kwon H. Floating drug delivery systems: An approach to oral controlled drug delivery via gastric retention[J]. *J Controlled Release*, 2000, **63**: 235-259.
- [5] Sheth P, Tossounian J. The hydrodynamically balanced system(HB-SM): A novel drug delivery system for oral use[J]. *Drug Dev Ind Phar*, 1984, **10**(2): 313-339.
- [6] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices [J]. *J Pharm Sci*, 1963, **52**: 115-132.
- [7] 董志超(Dong ZC), 蒋雪涛(Jiang XT). 羟丙甲基纤维素的性质对药物亲水性骨架片溶出度的影响[J]. 药学报(*Acta Pharm Sin*), 1994, **29**(12): 920-923

Studies on Rosiglitazone Maleate Intragastric Floating Sustained Release Tablet

FENG Hao, WANG Zhi-Min, CHEN Da-Wei¹

Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700;

¹Department of Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016

ABSTRACT AIM Rosiglitazone maleate intragastric floating sustained release tablet was developed based on the hydrodynamically balanced drug delivery system, which could prolong the residence time of drug in the stomach and improve the bioavailability. **METHODS** The amount of excipients, preparing methods and drug release *in vitro* of the formulation were determined by floating and drug releasing conditions as screening index with orthogonal design test and single-factor test methods. Rosiglitazone maleate sustained-release tablet and traditional tablet (Avandia) were radio-labeled with ^{99m}Tc, and their behavior in stomach was detected by r-ray camera techniques. **RESULTS** The optimum formulation kept sustained floating and release in media for 12 h. The floating tablet was remained in the stomach for more than 3 h without disintegrating. **CONCLUSION** Drug release of sustained release tablet in media was in agreement with Higuchi equation, and the releasing mechanism was irregular diffusion. The gastric residence time of the subjects after oral administration floating tablet was obviously longer than that after oral administration conventional tablet.

KEY WORDS Rosiglitazone maleate; Intragastric floating sustained release tablet; Hydrodynamically balanced drug delivery system; r-ray camera techniques; Higuchi equation