

· 制剂与质量 ·

左金丸胃漂浮缓释片的制剂配方研究

廖庆文^{1,3}, 杨宏博², 鄢丹³, 罗杰英⁴, 肖小河^{3*}

(1. 顺德职业技术学院 医学系, 广东 佛山 528333; 2. 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650224; 3. 解放军中药研究所 解放军第302医院, 北京 100039; 4. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007)

摘要:目的 优选左金丸胃内漂浮缓释片的制剂配方。方法 以辅料羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M-CR)、卡泊姆(Carbopol)934P、十八醇和 NaHCO₃ 为 L₉(3⁴) 正交试验 4 个因素, 干法压片, 优化左金丸体外漂浮性能, 在此基础上设计 F₁ ~ F₅ 5 个方案, 对方体外释药性能进行优选; 并研究左金丸胃漂浮缓释片体外评价方法。结果 选择以 A₃B₃C₃D₃ 和 F₄ 作为左金丸胃漂浮缓释片处方的最优制剂配方组合。初步建立了左金丸胃漂浮缓释片体外评价方法。结论 该剂型符合该药物药理作用特点, 有助于延长药物在胃内的治疗作用时间, 且制剂配方稳定可靠, 可为左金丸新剂型的开发和应用提供参考。

关键词:左金丸胃漂浮缓释片; 制剂配方; 体外评价

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)10-1559-05

Pharmaceutical formulation of intra-gastric floating sustained-release tablet of Zuojin Pills

LIAO Qing-wen^{1,3}, YANG Hong-bo², YAN Dan³, LUO Jie-ying⁴, XIAO Xiao-he³

(1. Department of Medicine, Shunde Polytechnic College, Fuoshan 528333, China; 2. College of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650224, China; 3. China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of PLA, Beijing 100039, China; 4. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract : Objective To screen out an optimum pharmaceutical formulation of intra-gastric floating sustained-release tablet of Zuojin Pills (IFTZ). **Methods** The extra-floating ability of the tablets was studied with the orthogonal test of four excipients - HPMC K4M-CR, Carbopol 934P, octadecanol, and sodium bicarbonate, on the basis of which the prescriptions from the formula F₁ to F₅ were thought to choice the prescription of optimum extra-releasing ability, and the extra-evaluated method of IFTZ was researched, too. **Results** The combined optimum pharmaceutical formulation has been found which was factors A₃B₃C₃D₃ and formula F₄. The extra-estimated method of IFTZ has been built primarily. **Conclusion** The dosage form is suited for the characteristic of pharmacological action, and is helpful to lengthen medical effective time of treatment, and the pharmaceutical formulation is stable and dependable. Hence, the study will provide a reference to development and appliance of the new dosage form of Zuojin Pills.

Key words: intra-gastric floating sustained-release tablet of Zuojin Pills; pharmaceutical formulation; *in vitro* evaluation

左金丸出自《丹溪心法》,由黄连、吴茱萸组成,主治胃实热证。现代药理研究表明,左金丸有抑制胃酸分泌、抗溃疡、抑菌、镇痛抗炎等药理作用^[1],药理实验及临床应用均表明左金丸直接作用于胃部,发挥疗效作用^[2,3]。左金丸古方以丸剂入药,丸剂

虽有一定的缓释作用,但难以让药物较长时间驻留胃部,达到局部高效和长效治疗胃部疾病的目的。本实验充分考虑左金丸药理作用特点,把左金丸设计制备成胃内漂浮型制剂,通过正交试验对左金丸漂浮缓释片的制剂配方进行研究,并建立了左金丸

* 收稿日期:2009-02-27

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30772740)

作者简介:廖庆文(1968—),女,湖南隆回人,副主任药师,博士,从事教学与科研工作,研究方向为中药新制剂新工艺。

Tel:(0757)22328728 E-mail:liaoqingwen2004@126.com

*通讯作者 肖小河 Tel:(010)66933322 E-mail:pharmacy302@126.com

漂浮缓释片的体外评价方法。

1 仪器与材料

ZRS—8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);FA21004A 电子天平(精度 0.1mg)(梅特勒托利多仪器(上海)有限公司);UV762 型紫外分光光度计(上海);单冲 S1DP/30A 型压片机(北京);YD—20 智能片剂硬度仪(天津大学无线电厂)。

盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号:110713-200208);羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M-CR,美国 DOW, USP 级);卡泊姆(Carbopol) 934P(美国 NOVEON, USP 级);十八醇(北京化工厂,化学纯);淀粉(华北制药康欣有限公司);PVPK90(德国 BASF);其他材料均为药用级或分析纯及以上规格;实验用水均为去离子水。

2 方法与结果

2.1 左金丸生物碱部分的制备:按左金丸中黄连与吴茱萸 6:1 配伍比例称取药材 70 g,5 倍水浸泡 30 min,10 倍量水煎煮 1 h,共煎 3 次,合并煎煮液,浓缩,70%乙醇醇沉,上清液浓缩,干燥得干浸膏。按 D-101 大孔树脂量与药材量约为 1:1,上柱液质量浓度 9 mg/mL,干浸膏上柱量 900 mg,用浓氨调 pH 值为 11,吸附流速为 2~3 BV/h,树脂床径高比在 1:5 以上;去离子水 4 BV、10%乙醇 1 BV、50%乙醇(硫酸调 pH 2~3) 2 BV 以流速 2 BV/h 依次洗脱,收集 50%乙醇洗脱部位,即得纯化后的生物碱部分。经验证表明,左金丸水提醇沉后经 D-101 大孔吸附树脂纯化后的抗菌作用与纯化前无差异。

2.2 不同溶出介质的配制:氯化钠 2.0 g,加水适量溶解,加盐酸 7 mL,再加水稀释至 1 000 mL,即得 pH 1.2 溶液。0.05 mol/L 乙酸-0.05 mol/L 乙酸钠(16.4:3.6)即为 pH 4 乙酸盐缓冲液。磷酸二氢钾 3.4 g 和无水磷酸氢二钠 3.55 g,加水适量溶解并定容至 1 000 mL,再稀释 1 倍,即得 pH 6.8 磷酸盐缓冲液。

2.3 盐酸小檗碱的测定方法建立

2.3.1 标准曲线的建立:取盐酸小檗碱对照品约 5 mg,精密称定,置 100 mL 量瓶中,加 pH 1.2 溶液溶解,并稀释至刻度,摇匀,即得 0.05 mg/mL 对照品溶液。精密吸取对照品溶液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL,分别置 10 mL 量瓶中,加 pH 1.2 溶液至刻度。以 pH 1.2 溶液为空白对照,于 350 nm 波长处测定吸光度。以吸光度为横坐标,质量浓度为纵坐标,作标准曲线,经回归分析,得回归方程 $C = 15.711 A + 0.086$, $r = 0.9999$,表明盐酸小檗碱在

2.4~14.6 μg/mL 呈良好的线性关系。

2.3.2 样品的测定:取样品 20 片,精密称定,研细,取细粉适量(约相当于总生物碱 250 mg),精密称定,置于 100 mL 量瓶中,加 pH 1.2 溶液溶解并稀释至刻度,超声 30 min,冷却至室温,补足体积,摇匀,滤过,弃去初滤液。精密量取续滤液 0.1 mL 于 10 mL 量瓶中,加 pH 1.2 溶液至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另取盐酸小檗碱适量,加 pH 1.2 溶液稀释,制成 0.01 mg/mL 的溶液,作为对照品溶液。按漂浮片中各辅料比例称取各辅料,同上法制备不含药的辅料供试品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液,照紫外-分光光度法(《中国药典》2005 年版一部附录 A)项下于 350 nm 处测定吸光度,以 pH 1.2 溶液为空白,采用一点法计算样品中盐酸小檗碱的质量分数。

2.3.3 释放度的测定:按《中国药典》2005 年版二部附录 C 溶出度测定法测定。分别以 900 mL 以 pH 1.2 溶液、pH 4 乙酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、去离子水为溶出介质,恒温于 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,取样品 6 片,分别精密称定,装入 6 个转篮中,控制转速为 100 r/min,分别于 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 取样 10 mL,随即补充同温介质 10 mL,用微孔滤膜滤过,以各介质为空白对照,于 350 nm 处测定吸光度,计算样品在 3 种介质中各时间内的累积溶出率。以药物释放度对时间作图,得药物释放曲线。

$$\text{累积溶出率 } R_n = \frac{C_n \times 900 + 10 \sum_{i=1}^{n-1} C_i}{D} \times 100\%$$

R_n :第 n 时间取样时药物累积溶出率, C_n :第 n 时间取样时的质量浓度

2.4 左金丸漂浮缓释片的制备

2.4.1 体外漂浮性能的测定:按《中国药典》2005 年版二部附录 C 第一法测定,以 900 mL pH 1.2 溶液、pH 4 乙酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、去离子水为溶出介质,转速为 100 r/min。将片剂自投入介质至浮至转篮顶部所需的时间定义为起漂时间,自浮起至最终下沉所用的时间定义为漂浮持续时间。纪录片剂的起漂时间和漂浮持续时间。

2.4.2 漂浮性能优化及结果:根据预试验及文献资料^[5,6],选取 HPMC K4M-CR(A)、Carbopol 934P(B)、十八醇(C)、NaHCO₃(D)为影响漂浮性能的主要因素,设计 L₉(3⁴)正交试验,因素与水平见表 1。按正交表中每片所含辅料剂量称取各种辅料,1%硬脂酸镁为润滑剂,用淀粉补足余量使成 500 mg,除硬脂酸镁和 Carbopol 934P 外,其余辅料

表 1 因素与水平
Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A/(mg·片 ⁻¹)	B/(mg·片 ⁻¹)	C/(mg·片 ⁻¹)	D/(mg·片 ⁻¹)
1	60	0	70	0
2	70	15	80	20
3	80	25	90	25

置于研钵中,研磨混合后过 80 目筛,用 5% PVP 无水乙醇溶液作黏合剂制备软材,过 18 目筛制粒,于 40℃ 通风干燥,将 Carbopol 934P 和硬脂酸镁与上述干燥颗粒混合,片质量 500 mg,用单冲压片机干法压片,硬度控制在 30~40 N。以漂浮性能综合评分(以最短起漂时间及最长漂浮持续时间各为 50 分,最长起漂时间及最短漂浮持续时间各为 0 分计算起漂时间及漂浮持续时间的得分值,二者相加即为综合评分)作为评价指标,纪录片剂的起漂时间和

漂浮持续时间,结果见表 2,方差分析结果见表 3。

可以看出,在 pH 1.2 溶液及 pH 4 乙酸盐缓冲液溶液中,漂浮性能的差异主要来自于十八醇、HPMC K4M-CR、NaHCO₃;在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液及去离子水中,漂浮性能的差异主要来自于十八醇、HPMC K4M-CR、Carbopol934P。

2.5 最佳漂浮性能的验证:为了让片剂在 4 种介质中均有较好的漂浮性能,综合分析拟定 4 个因素均采用第 3 水平,即用量为 HPMC K4M-CR 80 mg,十八醇 90 mg,NaHCO₃ 25 mg,Carbopol 934P 25 mg。按上述工艺压片,并记录在 4 种介质中的起漂时间及漂浮持续时间,验证试验结果见表 4。可见该辅料配比可使片剂具有优良的漂浮性能,且重现性好,故可将 A₃B₃C₃D₃ 确定为左金丸漂浮缓释片的最佳漂浮性能辅料剂量。

表 2 漂浮性能试验正交设计及结果

Table 2 Design and results of orthogonal test of floating ability

试验号	A	B	C	D	pH 1.2 溶液			pH 4 乙酸盐缓冲液			pH 6.8 磷酸盐缓冲液			去离子水		
					起漂时	漂浮持续	综合	起漂时	漂浮持续	综合	起漂时	漂浮持续	综合	起漂时	漂浮持续	综合
					间/min	时间/h	得分	间/min	时间/h	得分	间/min	时间/h	得分	间/min	时间/h	得分
1	1	1	1	1	24.5	2.9	0	23.8	3	0	24.6	3.1	0	23.9	3.1	0
2	1	2	2	2	7.2	3.2	38.18	7.5	3.1	36.57	12.4	3.3	26.96	11.6	3.3	27.97
3	1	3	3	3	<1	3.8	54.67	<1	7.4	74.70	<1	7.7	75.70	<1	7.9	76.82
4	2	1	2	3	5.8	4.6	49.13	6.5	8.3	67.39	6.7	3.2	38.48	7.4	3.3	37.42
5	2	2	3	1	3.7	5.2	56.62	3.5	5.1	56.40	3.4	5.1	56.09	3.2	5.3	57.49
6	2	3	1	2	18.4	4.2	20.12	18.2	4.3	19.74	18.1	8.1	41.98	18.1	8.3	41.71
7	3	1	3	2	2.3	>12	97.23	2.5	>12	96.71	2.7	>12	96.40	3.1	>12	95.41
8	3	2	1	3	15.8	6.4	37.74	16.4	10.1	55.57	17.8	6.7	34.80	18.7	7.4	35.38
9	3	3	2	1	9.5	9.2	66.53	8.8	9.3	67.70	4.7	11.6	89.93	3	11.3	91.44

pH 1.2 溶液

K₁ 37.62 55.45 25.95 41.05
K₂ 48.62 50.85 57.95 51.84
K₃ 73.83 53.77 76.17 67.18
R₁ 36.22 4.61 50.22 26.13

pH 4 乙酸盐缓冲液

K₁ 37.27 54.77 25.29 41.55
K₂ 48.10 49.79 57.48 51.19
K₃ 73.51 54.32 76.12 66.14
R₂ 36.24 4.99 50.83 24.59

pH 6.8 磷酸盐缓冲液

K₁ 34.20 44.90 25.57 48.67
K₂ 45.43 39.30 51.73 55.10
K₃ 73.70 69.13 76.03 49.57
R₃ 39.20 29.73 50.77 5.43

去离子水

K₁ 34.94 44.30 25.73 49.60
K₂ 45.50 40.27 52.33 55.03
K₃ 74.13 70.00 76.50 49.93
R₃ 39.20 29.73 50.77 5.43

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

溶解介质	方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	显著性
pH 1.2 溶液	A	2 068.3	2	1 034.1	63.43	$P < 0.05$
	B	32.6	2	16.3	1.00	
	C	3 877.8	2	1 939.9	118.92	$P < 0.01$
	D	1 034.5	2	517.2	31.72	$P < 0.05$
pH 4 乙酸盐 缓冲液	A	2 076.0	2	1 048.0	45.50	$P < 0.05$
	B	45.6	2	22.8	1.00	
	C	3 967.4	2	1 988.7	86.90	$P < 0.05$
	D	921.1	2	460.0	20.20	$P < 0.05$
pH 6.8 磷酸盐 缓冲液	A	2 485.4	2	1 242.7	34.10	$P < 0.05$
	B	1 508.6	2	754.3	20.80	$P < 0.05$
	C	3 822.1	2	1 911.0	52.50	$P < 0.05$
	D	72.8	2	36.4	1.00	
去离子水	A	2 468.1	2	1 234.0	44.40	$P < 0.05$
	B	1 560.8	2	780.4	28.10	$P < 0.05$
	C	3 868.8	2	1 934.4	69.50	$P < 0.05$
	D	55.6	2	27.8	1.00	

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

表 4 最佳漂浮性能验证试验结果

Table 4 Verification by optimum floating ability test

试验次数	pH 1.2 溶液		pH 4 乙酸盐缓冲液		pH 6.8 磷酸盐缓冲液		去离子水	
	起漂时 间/ min	漂浮持续 时间/ h						
1	<5	>8	<5	>8	<5	>8	<5	>8
2	<5	>8	<5	>8	<5	>8	<5	>8
3	<5	>8	<5	>8	<5	>8	<5	>8

2.6 释药性能优化及结果:在获得最佳漂浮性能辅料剂量的基础上,为了让漂浮片具良好的释药性能,以预试验为基础,拟定以聚乙二醇(PEG6000)作为片剂释药度调节剂,进行释药性能优化试验。按表 5 所列组成(F₁、F₂、F₃、F₄、F₅)称取经漂浮性能试验后漂浮性能最佳的配方(淀粉除外),PEG6000 和左金丸生物碱提取物,用淀粉补足余重使成 500 mg,按漂浮性能优化项的制备方法制粒压片,硬度控制在 30~40 N,测定漂浮片在 pH1.2 溶液中总生物碱的释药度。5 种配方的药物释放曲线见图 1。

表 5 释药性能优化的处方设计

Table 5 Prescriptive layout of optimum releasing medical ability

组 分	剂量/ mg				
	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅
左金丸生物碱部分	250	250	250	250	250
最佳漂浮性能辅料	220	220	220	220	220
PEG6000	0	10	15	20	25
硬脂酸镁	5	5	5	5	5
淀粉	25	15	10	5	0

可见在 F₁、F₂、F₃ 配方中,由于 PEG6000 用量太低,至 12 h 药物的累积释药度不到 80%,说明在此 PEG6000 剂量下,溶出介质难以完全穿透凝胶层

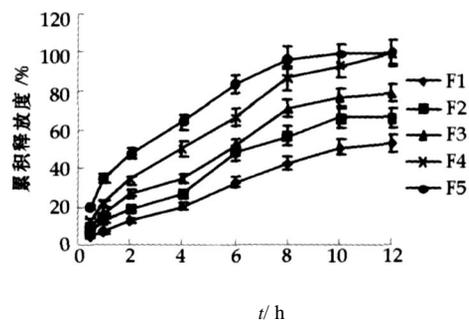


图 1 不同处方药物释药度

Fig 1 Medical releasings of different prescription

达到片芯中心溶出药物。F₅ 配方因 PEG6000 量太大,药物在 2 h 时,累积释药度已近 50%,有突释现象,在不到 6 h 就已达到 90% 的累积释药度,难以达到所要求的缓释效果,而 F₄ 则既无突释现象,也体现出了较好的体外缓释效果。故在本实验条件下,拟定以 F₄ 作为最终制剂成型工艺配方。

3 讨论

该剂型的设计研究与左金丸在胃内直接发挥治疗作用药理特点是一致的,可以通过延长胃内滞留时间,延缓药物释放的同时,增加了药物吸收量,提高生物利用度,达到高效和长效的目的。

本实验通过不同的设计方案优选左金丸胃内漂

浮缓释片配方,并建立了体外评价方法。在研究中,以羟丙基甲基纤维素(HPMC)及卡泊姆为骨架,同时加入助漂和发泡剂制成胃漂浮片,通过 $L_9(3^4)$ 正交试验设计,调节辅料中 HPMC K4M-CR、十八醇、 NaHCO_3 、Carbopol 934P 的用量,优化左金丸胃内漂浮缓释片的漂浮性能,在此基础上调节 PEG6000 的用量,进一步对左金丸胃内漂浮缓释片的体外释放度进行了优化。最终优选出的左金丸胃内漂浮缓释片制剂配方是 $A_3B_3C_3D_3$ 和 F_4 方案的组合。

在实验中考察了 4 种介质中的漂浮性能,其原因是不同个体以及同一个体在餐后和禁食状态下胃液的 pH 值有较大差异,且在不同的病理状态下胃液 pH 值亦有变化。本研究的结果显示,对不同 pH

值条件下左金丸胃内漂浮缓释片的体外释放度及漂浮性能均不受释放介质 pH 值的影响,表明该药存在减少个体用药差异的可能性,需进一步的人体内漂浮性能及动物体内药物动力学实验加以论证。

参考文献:

- [1] 冉冉,潘岩.左金丸药理研究进展[J].光明中医,2008,23(5):698-699.
- [2] 周修森,沈祥春,张贵林,等.左金总生物碱对实验性胃溃疡的作用研究[J].河南中医学院学报,2007,28(1):32-34.
- [3] 谢子英,戚振红,廖剑.左金丸对大鼠应激性溃疡预防作用的实验研究[J].甘肃中医,2004,17(12):46-48.
- [4] 王锐利,张波秋.胃漂浮片的研究进展[J].山西医科大学学报,2005,36(2):260-262.
- [5] 徐刚锋,张文玉.应用卡波姆 971PNF 制备胃内漂浮型缓释片及其体外评价[J].中国药科大学学报,2003,34(4):317-321.
- [6] 郑淑贤.胃内漂浮片的处方工艺筛选[J].海峡药学,2003,15(5):15-17.

止痛缓释片的制备工艺及其体外释放度研究

陆焱然¹,朱雪瑜²,张铁军^{2*},朱宏吉¹

(1. 天津大学,天津 300072; 2. 天津药物研究院,天津 300193)

摘要:目的 制备止痛缓释片,并对其体外释药机制进行研究。方法 采用正交设计优选处方,以羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M)、乙基纤维素(EC 20CPS)为骨架材料,PVP 乙醇溶液为黏合剂,采用湿法制粒压片制备骨架片。以粉体学参数,包括压缩比、休止角、流速、接触角为指标,综合评分法确定最佳处方,并测定指标成分的体外释放度,进行释药方程拟合,研究其释药机制。结果 最优处方为 HPMC 20%,EC20%,PVPO%,乙醇为 80%,所制备的缓释片在 10 h 内呈现良好的缓释特征,符合缓释片的要求,释药机制符合 Higuchi 方程和 Peppas 方程,累积释放率分别为 $Q=0.3675t^{1/2}-0.1658$ ($r=0.9932$), $\ln Q=0.72 \ln t-1.6086$ ($r=0.9918$),表明药物以 Fick 扩散和溶蚀协同作用的方式释放。结论 该缓释片处方设计合理,制备方法简单,缓释效果理想,药物释放机制符合释药动力学模型,值得进一步研究开发。

关键词:芍药苷缓释片;释放度;粉体学

中图分类号:R284.2; R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)10-1563-03

Preparation of Zhitong sustained-release tablet and its release property in vitro

LU Hao-ran¹, ZHU Xue-yu², ZHANG Tie-jun², ZHU Hong-ji¹

(1. Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: **Objective** To prepare sustained-release tablet contained paeoniflorin and evaluate its drug release mechanism. **Methods** Orthogonal design was used to obtain the best formula. Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC K4M) and ethylcellulose (EC 20CPS) were used as hydrophilic matrix material, and PVP which dissolved in ethanol was used as adhesive material, then the sustained-release tablet was prepared by the wet granule compression technique. The best formula was determined by powder technology, including compression ratio, angle of repose, flow rate, and angle of contact as indexes. The optimum formula was obtained by comprehensive scoring method. The drug release *in vitro* was determined, and the release formula was made to investigate the release mechanism. **Results** The optimized prescription

* 收稿日期:2009-03-30

基金项目:国家科技支撑项目(2007BA141B06)

作者简介:陆焱然(1984—),男,天津人,天津大学制药工程专业硕士研究生,主要从事药物制剂与质量控制研究。

* 通讯作者 张铁军 Tel:(022)23006848 E-mail: tiezheng4@sina.com