

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%,PVP0%,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 $Q = 0.3675 t^{1/2} - 0.1658$ ($r = 0.9932$), $\ln Q = 0.72 \ln t - 1.6086$ ($r = 0.9918$),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放动力学模型,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(2007BAI41B06)

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

was with HPMC 20 %, EC 20 %, PVP 0 %, and ethanol concentration 80 %. The dissolution curves *in vitro* showed that the drug release could be best described by the Higuchi equation ($Q = 0.3675 t^{1/2} - 0.1658$, $r = 0.9932$) and Peppas equation ($\ln Q = 0.72 \ln t - 1.6086$, $r = 0.9918$). It showed that the release mechanism was Fick diffusion and backbone corrosion. The release rate could meet the requirement of quality control on sustained-release tablet in *Chinese Pharmacopoeia* (2005). **Conclusion** The method of content determination is simple and sustained-releasing rate is significant. The release mechanism follows the kinetic model of sustained-release tablet. It is worth doing further research for the clinical use.

Key words : paeoniflorin sustained-release tablets; release rate; particle characteristics

止痛缓释片是以白芍总苷为主要成分制备的亲水凝胶骨架片。白芍总苷具有镇痛、抗炎、调节免疫的功效,目前已有白芍总苷普通片剂上市,但其每日用药 3 次且每次服药量较大,考虑到给药途径和患者的生理病理因素,本实验将其开发成亲水凝胶骨架片,以减少服药次数,提高患者的依从性,同时提供相对平稳的血药浓度,从而适应临床安全用药的要求。

1 材料与仪器

HPMC (K4M、K15M、K100M, Colorcon Asia Pacific Pte Ltd), EC (20CPS、45CPS, Colorcon Asia Pacific Pte Ltd), PVP (K30), 硬脂酸镁, 乙腈为色谱纯, 乙醇、磷酸为分析纯。

白芍总苷(自制), 芍药苷(中国药品生物制品检定所, 批号 110736-200527)。

药典筛, 单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司), ZRS-4 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂), Agilent1100 高效液相色谱仪。

2 方法与结果

2.1 制备工艺: 将处方中所用药物和辅料混合均匀, 加乙醇湿法制粒, 在 70 °C 烘箱中烘干, 用 10 mm 浅冲头压片, 控制一定硬度, 即得。

2.2 制剂处方的初步筛选: 对影响骨架片性能的几种辅料进行初步筛选, 选择 HPMC (K4M、K15M), EC (20CPS、45CPS), PVP 乙醇溶液 (80 %、90 %), 以制粒过程的可行性和成片后的外观、硬度为指标进行考察, 结果见表 1。最终选择了 HPMC (K4M), EC (20CPS), PVP 乙醇溶液 (80 %、90 %) 进行正交试验。

表 1 制剂处方初步筛选

Table 1 Preliminary screening of prescription

HPMC	EC	PVP 乙醇溶液	成片性能
K4M	20CPS	80, 90	制粒较好, 片剂外观光洁均匀
K4M	45CPS	80, 90	制粒有困难, 片剂外观有麻斑
K15M	20CPS	80, 90	制粒时黏度大, 过筛困难
K15M	45CPS	80, 90	制粒时黏度大, 过筛困难

2.3 正交设计及结果: 按照正交设计法, 选择 4 个因素 3 个水平, 按 $L_9(3^4)$ 正交设计表进行试验, 因素水平见表 2。

表 2 因素水平

Table 2 Factors and levels

水平	因 素			
	A PVP 浓度/ %	B HPMC 用量/ %	C 乙醇 浓度/ %	D EC 用量/ %
1	0	20	80	30
2	1	30	90	20
3	2	40	95	10

综合评价所制得缓释片的粉体学指标(压缩比、休止角、流速、孔隙率), 优选出最佳处方。在多指标的优化试验中, 在优化过程中要对各个指标进行综合考虑和权衡。因此, 设计了综合指标 (overall desirability, OD), 以综合指标进行直观分析和方差分析^[1,2]。

在计算综合指标之前, 要将各指标进行规格化。对于要达到最大化的指标, 如压缩率、流速, 其规格化方程为: $d_i = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$; 对于要达到最小化的指标, 如休止角, 其规格化方程为: $d_i = (Y_{\max} - Y_i) / (Y_{\max} - Y_{\min})$, 其中, $Y_{\max}$ 、 $Y_{\min}$ 分别为各指标能被接受的最大值和最小值(各指标设定的最大值与最小值见表 3)。在得出各指标的规格化值后, 可以计算综合指标 $OD = (d_1 d_2 d_3 \dots d_n)^{1/n}$ 。结果见表 4。

表 3 各指标设定的最大值和最小值

Table 3 Maximum and minimum of each indicatrix

指标	压缩比/ %	流速/ (g · s ⁻¹)	休止角 θ/ (°)	接触角 α/ (°)
最大值	45	10	45	90
最小值	5	3	20	0

由直观分析结果可知, 各因素对粉体学参数影响大小为 $C > D > A > B$ 。正交设计所得最佳方案为 $A_1 B_1 C_1 D_2$, 即 PVP 为 0 %, HPMC 为 20 %, 乙醇为 80 %, EC 为 20 %。

2.4 最优处方的药剂学评价

表 4 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果Table 4 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A	B	C	D	压缩比/%	流速/ $(g \cdot s^{-1})$	休止角/ $^\circ$	接触角/ $^\circ$	综合指标(OD)
1	1	1	1	1	27.72	7.472	24.73	78.70	0.712
2	1	2	2	2	32.32	5.913	26.10	74.28	0.676
3	1	3	3	3	32.93	5.497	27.28	65.87	0.631
4	2	1	2	3	30.37	6.500	30.62	77.53	0.648
5	2	2	3	1	41.50	3.334	28.09	70.36	0.568
6	2	3	1	2	26.81	7.311	27.27	79.07	0.689
7	3	1	3	2	37.90	5.693	29.90	65.37	0.639
8	3	2	1	3	29.75	6.857	28.45	74.92	0.675
9	3	3	2	1	34.69	4.766	28.61	62.32	0.584
K_1	0.673	0.666	0.692	0.621					
K_2	0.635	0.639	0.636	0.668					
K_3	0.632	0.635	0.613	0.651					
R	0.041	0.031	0.079	0.047					

2.4.1 片剂外观及片质量差异检查:按照《中国药典》2005 年版一部附录片剂项下要求对片剂外观和片重质量差异检查的要求进行检测,结果片剂外观完整光洁、色泽均匀、无麻斑。平均片质量 0.299 5 g, RSD 为 0.405 3 %。

2.4.2 释放度的测定

色谱条件:Diamonsil C_{18} 高效液相色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-0.1 %磷酸水溶液(15 : 85);体积流量:1 mL/min;柱温:35 $^\circ$ C;测定波长:230 nm。

测定结果:按照《中国药典》2005 年版二部附录中释放度的检测方法,采用桨法,以水为介质,37 $^\circ$ C,转速 75 r/min,进行连续 10 h 检测,采用 HPLC 对释放度进行分析。以芍药苷的甲醇溶液作对照, HPLC 法检测片剂中有效成分的释放度,见图 1。

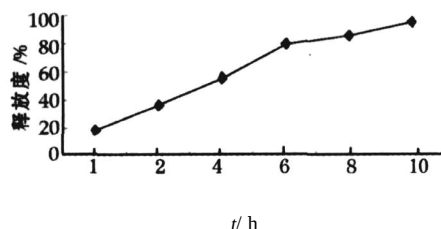


图 1 释放度曲线

Fig 1 Curve of release rate

2.4.3 缓释片释药模型拟合:根据释放度测定结果,对缓释片进行释药模型的拟合,拟合结果见表 5。

表 5 缓释片释药模型拟合

Table 5 Release rate of sustained-release tablet by fitting model

拟合方法	拟合曲线	相关系数 r
零级释放	$Q = 0.0859t + 0.1781$	0.9727
一级释放	$\lg(1 - Q) = -0.1399t + 0.1181$	0.9807
Higuchi 方程	$Q = 0.3675t^{1/2} - 0.1658$	0.9932
Peppas 方程	$\ln Q = 0.72 \ln t - 1.6086$	0.9918

可以看出, Higuchi 方程和 Peppas 方程拟合的相关系数最大, Peppas 方程变换前的形式为 $Q = kt^n$, 其中 n 为释放系数, 是表征释放机制的特征参数, 它与药物的溶解性和制剂骨架的形状有关, 对于圆柱形制剂, 当 $n < 0.45$ 时, 药物释放机制为 Fick 扩散; 当 $n > 0.89$ 时, 为骨架溶蚀; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 为扩散和溶蚀的协同作用。经拟合结果比较可以看出, $n = 0.72$, 表明药物以 Fick 扩散和溶蚀协同作用的方式释放。

3 讨论

本研究采用正交试验的方法, 以粉体学参数为指标筛选缓释片的最优处方, 并对最优处方的药剂学参数进行了考察, 结果表明最优处方具有很好的药剂学性能, 制得的骨架片释放规律符合 Higuchi 方程和 Peppas 方程, 其片剂外观、可压性能良好, 制备工艺简单可行。

本实验主要做了本品的体外释药性能研究, 关于体内释药相关性研究尚在进行中, 通过对其体外释药特性的研究, 可以为体内释药行为提供预测和依据, 为止痛缓释片的进一步深入研究奠定基础。

参考文献:

- [1] 胡容峰, 朱家璧, 彭代银, 等. 综合评分法优化复方丹参口腔速溶片制剂处方[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5): 179-182.
- [2] 王宁, 王建新, 宋崎, 等. 正交设计多指标综合评分法优化救心速释片处方[J]. 中成药, 2003, 25(3): 380-382.