

良附胃漂浮片的制备及体外溶出度的研究

田 静 曹 靖 周晓琳 何周康

(湖南省儿童医院药剂科,湖南长沙,410007)

摘要 目的:研究良附胃漂浮片的处方,片剂的制备工艺和体外溶出度。方法:采用正交设计以羟丙基甲基纤维素(HPMC)、十六醇、碳酸氢钠、羧甲基淀粉钠(CMC-Na)为辅料,压片即得。并考察其体外溶出度及漂浮度。结果:漂浮片的迟滞时间小于5min,持续漂浮时间都大于12h,12h的累积释药量大于90%。结论:研制的良附胃漂浮片具有较好的漂浮特性和释药特性。

关键词 良附胃漂浮片;漂浮和释药

Preparation and in vitro Dissolubility of Liangfu Gastric Flooding Tablets

Tian Jing, Cao Jing, Zhou Xiaolin, He Zhoukang

(Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Hu'nan, Changsha, Hunan Province, Post code: 410007)

Abstract Objectives: To investigate prescription, preparation process and in vitro release of Liangfu stomach floating tablets. **Methods:** The orthogonal design was used to determine the formulation containing the fiber (HPMC) and sixteenth alcohol, sodium carbonate hydrogen, the sodium starch sodium (CMC-Na) as adjuvant material, and in vitro release of and floating was tested. **Results:** The delay time was less than 5min, floating time was more than 12h, 12h of dose release reached more than 90%. **Conclusion:** The Liangfu stomach floating tablets have good floating and release characteristics.

Key Words Liangfu stomach floating tablets; Floating and release

近几年胃漂浮片以一种新型的给药体系越来越得到重视,它定位于胃内,在胃内能迅速吸水膨胀,形成凝胶而使比重减轻,可延长药物在胃中滞留时间,提高药物的生物利用度^[1]。良附丸最早记载于宋代《百一选方》和《医说》中,由高良姜、香附共同组方,粉碎成细粉,水泛丸,其功用行气疏肝,祛寒止痛,常用于治疗胃脘痛^[2]。现在常用于治疗急性胃炎。此方常用的剂型为丸剂^[3],但中药丸剂在胃中停留时间较短。为了更好的发挥良附丸在胃内作用的特点,延长该制剂在胃内的停留时间,减少给药次数并提高生物利用度,将其设计为胃内漂浮型片剂,通过良附胃漂浮片的研制,为今后中药复方胃漂浮制剂的研究提供参考。

1 仪器与试药

1.1 主要仪器 UV7150 紫外分光光度计(日本岛津公司);ZRC-8A 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂);TDP 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司)。

1.2 试剂 高良姜、香附均购于湖南省高桥药材大市场,经鉴定为正品;羟丙基甲基纤维素(HPMC)(上海卡乐康包衣技术公司提供);十六醇、微晶纤维素、丙烯酸树脂IV号(江西制药有限责任公司提供);碳酸氢钠等辅料(分析纯,市售)。

2 方法与结果

2.1 高良姜和香附细粉的制备 将高良姜和香附粉碎成细粉,过筛。

2.2 良附胃漂浮片的处方选择 根据预试验,对常用

的制备胃漂浮片的辅料进行选择,以起漂时间和漂浮维持时间为考察指标,最后选出羟丙基甲基纤维素、十六醇、碳酸氢钠、羧甲基淀粉钠(CMC-Na)为辅料,再按照四因素三水平的正交设计表,以漂浮性能和释放度为考察指标,筛选最优处方。因素水平表分别见表1、表2。

表1 因素水平表

水平	因素(%)			
	A HPMC	B 十六醇	C NaHCO ₃	D CMC-Na
1	20	15	20	1
2	25	20	30	2
3	30	25	40	4

表2 正交试验结果表

试验号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	漂浮性能 综合评分	释放度
1	1	1	1	1	9	75.42
2	1	3	2	2	10	80.24
3	1	3	3	3	10	72.15
4	2	1	2	3	6	81.63
5	2	2	3	1	7	75.68
6	2	3	1	2	9	70.19
7	3	1	3	2	5	65.34
8	3	2	1	3	8	69.15
9	3	3	2	1	9	70.22
K ₁	227.81	222.39	214.76	221.32		
K ₂	227.5	225.07	232.09	215.77		
K ₃	204.71	212.56	213.17	225.93		
R _i	23.1	12.51	18.92	10.16		

注:其中漂浮性能综合评分包括起漂时间和胃内漂浮的维持时间的综合评分。

从表2极差的结果可以看出,四种因素对良附漂浮片的释放度影响顺序为 $A > C > B > D$, 根据因素水平表和正交试验表的综合结果得出,最佳的处方选择为: $A_1 B_2 C_2 D_3$ 。

2.3 良附胃漂浮片的制备 按照优选处方,称取辅料以及良附细粉,每片含良附细粉混合物 20mg,过 80 目筛后混匀,加入润湿剂 95% 乙醇溶液制软材,24 目筛制粒,于 60℃ 干燥 1 h,加入少量整粒硬脂酸镁,测定含量并确定片重约为 250mg,压片即得。片剂硬度在 3 ~ 4kg 的范围内。

2.4 片剂释放度的测定 取本品,照释放度测定法(中华人民共和国药典 2010 版二部附录 XD 第一法),用溶出度测定法第二法装置,以 900mL 盐酸溶液(9 - 1000)为溶剂,温度(37 ± 0.5)℃,转速为 75r/min 依法操作,经 1、2、3、4、5、6、8、12、24h 分别取溶液 5mL,过滤,并及时补加 5mL 盐酸溶液,精密量取续滤液 4mL,用盐酸溶液稀释 4 倍,254nm 波长处测定吸收度,计算累积释放量。

2.5 漂浮性能实验 将按筛选的最优处方制备成的漂浮片置于 37℃,900mL 的 0.1mol/L 的盐酸溶液中,搅拌桨转速为 50r/min,模拟胃蠕动条件下观察其漂浮性能。结果显示,良附胃漂浮片均在 5min 以内起漂,并达到在胃内的漂浮时间均在 18h 以上。

2.6 标准曲线 精密量取 α -香附酮对照品适量,用甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,作为贮备液,分别精密量取贮备液适量,用水制成 12.04 μ g/mL, 16.06 μ g/mL, 2.07 μ g/mL, 24.08 μ g/mL, 28.10 μ g/mL 的系列溶液,以盐酸溶液为空白,在 254nm 处测定吸收度,测得回归方程为 $A = 0.0255C + 0.0158$ ($r = 0.9989$)。结果表明, α -香附酮在 254nm 浓度范围内,其吸收度与浓度呈良好线性关系。且日内、日间精密度和回收率的相对标准偏差均 < 2.0%,符合体外分析方法要求。

表3 回收率试验结果(n=9)

编号	80%			100%			120%		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
加入量(mg)	10.80	10.47	10.94	12.75	12.77	13.39	14.97	15.34	15.21
测得量(mg)	10.77	10.45	10.88	12.70	12.74	13.31	14.95	15.29	14.15
回收率(%)	99.7	99.8	99.5	99.6	99.7	99.4	99.9	99.7	99.6

注: $\bar{x} \pm s = 99.66 \pm 0.15$, $RSD(\%) = 0.15$ 。

2.7 加样回收率试验 精密称取处方中 α -香附酮对照品的 80%、100%、120% 和处方中各辅料,分别混合均匀,照紫外-可见分光光度法,(中华人民共和国药典 2010 版二部附录 IV A),分别在 254nm 波长处测定吸光度(A),另以 α -香附酮对照品适量,精密称定,加水溶解并定量稀释制成 1mL 含 25 μ g 的溶液,同法测

定,计算回收率,结果见表3。由表可见,平均回收率为 99.66%, RSD 为 0.15% ($n=9$),回收率较好。

2.8 稳定性试验 取同一份供试品溶液,在 0、1、2、4、8h 分别照紫外-可见分光光度法(中华人民共和国药典 2010 版二部附录 IV A),在 254nm 波长处测定吸光度(A),结果见表4。

表4 溶液稳定性试验结果(n=5)

时间(h)	0	1	2	4	8	RSD(4h)	RSD(8h)
吸光度(A)	0.537	0.542	0.53	0.527	0.497	1.30	2.93

2.9 精密度试验 取同一份样品溶液,照紫外-可见分光光度法(中国药典 2010 版二部附录 IV A)在 254nm 波长处测定吸光度(A),结果见表5。

表5 精密度试验结果(n=5)

序号	1	2	3	4	5
吸光度(A)	0.539	0.540	0.539	0.541	0.540

注: $\bar{x} \pm s = 0.529 \pm 0.0089$, $RSD(\%) = 0.17$ 。

3 结论

3.1 良附胃漂浮片处方辅料的选择 在前人研究^[4]的基础上,我们对多种辅料进行综合选择,最后选用羟丙基甲基纤维素、十六醇、碳酸氢钠、羧甲基淀粉钠。并用正交设计进行处方优化,最后得到符合胃漂浮片要求的处方。同时研究发现,碳酸氢钠做为起漂剂,所占比例要适中,否则会影响其他辅料对片剂的作用,导致有效物质的溶出减少。

3.2 压片硬度对胃漂浮片的影响 由于胃漂浮片剂型的特点,片剂硬度对起漂时间和持续漂浮时间都有影响。文献报道硬度在小于 5kg 时,可满足胃漂浮片的要求^[5],本次试验在前人研究的基础上,对片剂硬度进行检查,发现硬度在 3 ~ 4kg 时较好,其起漂时间和持续漂浮时间和释放度符合胃漂浮片的要求,而硬度为 5kg 的片剂,在释放度上少于硬度为 3 ~ 4kg 的片剂。硬度对胃漂浮剂型的影响可能与具体的药物以及优化处方最后所选择的辅料有关系,需要具体的胃漂浮片选择合适的压片硬度。

参考文献

- [1] 乔继文. 一种药物剂型 - 胃漂浮片[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(12): 1131.
- [2] 魏兰福, 田耀州, 夏军权, 等. 良附中药配方颗粒与饮片汤剂治疗胃痛临床对比研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 612 - 614.
- [3] 伏学, 程小娟. 良附丸临床应用心得[J]. 中医临床研究, 2010, 2(23): 95 - 96.
- [4] 史振祺, 蒋新国. 胃漂浮片的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(1): 199 - 201.
- [5] 胡志方, 郭慧玲, 胡律江. 中药胃漂浮型控释片辅料种类、配比与载药量的多元相关性研究[J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(6): 32 - 33.

(2012 - 04 - 23 收稿)