

丹参胃漂浮型控释片制备 工艺的初步研究[※]

● 胡志方^{1*} 郭慧玲² 胡律江²

摘 要 目的:探讨丹参胃漂浮型控释片的制备工艺。方法:以羟丙基甲基纤维素(HPMC)、丙烯酸树脂 IV 号、聚维酮(PVPK-30)、微晶纤维素(MCC)、十八醇为辅料,采用均匀设计优化处方,以全粉末直接压片法制备漂浮片,并进行体外累积释放度测定。结果:筛选出体外释放 8h,漂浮达 12h 的丹参胃漂浮型控释片最佳处方和工艺,其释药速度符合零级动力学模型。

关键词 丹参 胃漂浮片 控释 均匀设计

胃漂浮片是一种新型给药体系,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。丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 为唇形科鼠尾草属植物丹参的干燥根,是传统的中药。丹参中所含成分可分为脂溶性成分和水溶性成分,其中水溶性有效成分对消化性溃疡有显著的疗效^[1-4]。为发挥丹参在胃内作用的特点,延长该制剂在胃内的停留时间,减少给药次数提高生物利用度,将其设计为胃内漂浮型控释片剂,通过丹参胃漂浮片的研制,可为该药的开发奠定基础。本文选用亲水性高分子材料及低密度辅料与药物混合压制成药漂浮型控释片,提高其在胃及小肠上端的吸收率。通过考察起漂时间、漂浮状态及水溶性主要成分丹参素的体外释放等试验筛选处方,确定工艺条件。

1 材料与仪器

丹参素钠对照品(卫生部中国药品生物检定所,批号 110855-200203),95% 乙醇(分析纯),市售药材丹参(根茎),微晶纤维素(江西制药有限责任公司提供),丙烯酸树脂 IV 号(江西制药有限责任公司提

※基金项目 国家中医药管理局立项资助课题(No:04-05ZP40)。

* 作者简介 胡志方,男,教授,硕士生导师。研究方向:中药新剂型的研究。

• 作者单位 1. 江西中医学院附属医院(330006);2. 江西中医学院(330006)

供),聚维酮(PVP_{K-30})、HPMC K_{4m}(江西制药有限责任公司提供),硬脂酸镁(上海药用辅料厂),十八醇(江西制药有限责任公司提供),高效液相色谱法所用甲醇为色谱甲醇。

RE-52A 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);真空干燥恒温箱;植物粉碎机;FA1104 电子天平(上海天平仪器厂);GalanzWD800 型微波炉(顺德市格兰仕电器实业有限公司);液相色谱仪(惠谱公司)。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);78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);其他赋形剂均为药用规格或分析纯。

2 方法和结果

2.1 丹参素的测定方法^[4] 选择色谱条件:色谱柱:ODSHypersil 5um 200×4.6mm;流动相:甲醇-0.3%冰醋酸(1:9);流速:1.0ml/min;检测波长为 281nm。

样品处理方法:所取释放液用 10ml 乙醚超声提取 10min,静置后吸取乙醚层,氮气流挥干乙醚,1ml 甲醇溶解残渣,精密吸取 20ul 注入液相色谱仪进样分析,测定峰面积。

2.2 标准曲线的绘制 取丹参素钠对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1ml 含 0.16mg 的对照品溶液(相当于每 1ml 含丹参素 0.144mg)。再分别精密吸取对照品溶液适量置 10ml 容量瓶中,用甲醇定容至刻度,得浓度分别为 0.0124、0.0248、0.062、0.0868、

0.124, 0.186 的系列对照品溶液,精密吸取各对照品溶液 20ul,参照文献色谱条件,注入液相色谱仪,记录峰面积,以进样量 (X, ug) 对峰面积 (A) 进行线性回归,得方程为: $A = 1940.01X - 103.07$, ($r = 0.9994$, $n = 6$)。结果表明丹参素在 0.0249 ~ 0.3724ug 范围内具有良好的线性关系。

2.3 丹参浸膏粉的制备 采用微波提取丹参水溶性成分。操作方法:称取丹参细粉,加水 20 倍量,浸泡 30min;微波提取功率 528w、提取 30min,提取液高速离心,抽滤,滤液减压浓缩至稠膏,真空干燥即得丹参浸膏粉,粉碎过 100 目筛待用。

2.4 丹参胃漂浮型控释片的制备 根据预试验,选用丙烯酸树脂 IV 号、HPMC、PVP、微晶纤维素 (MCC)、十八醇为辅料,按均匀设计表实验处方称取辅料与相应量的制剂原料,混合均匀,过 100 目筛,加入适量硬脂酸镁混匀,用直径为 12mm 的冲头,采用粉末直接压片法压制成片重约为 0.5g 的平弧片,经片剂四用测定仪测定硬度,硬度保持在 3 ~ 4kg,即得胃漂浮片。

2.5 丹参胃漂浮型控释片的处方优选 以丙烯酸树脂 IV 号、HPMC、PVP、微晶纤维素 (MCC)、十八醇为考察因素,选用均匀设计表 $U_{10}(10^{10})$ (因素水平见表 1) 及其使用表安排试验,以 8h 丹参素累积释放百分率作为考察指标,将所得数据用 SPSS 系统软件进行回归处理,得回归方程为:

$$Y = 485.217 + 7.187X_3 + 0.07969X_2X_2 - 10.615X_4X_4 + 2.757X_1X_4 - 0.325X_1X_2 - 0.0157X_1X_3 - 0.0123X_1X_5 \text{ 相关系数 } r = 0.977.$$

表 1 处方均匀设计因素水平表

因素	水	平			
PVP-k30 (X_1)	5	10	15	20	25
MCC (X_2)	1	3	5	7	9
HPMC (X_3)	10	20	30	40	50
十八醇 (X_4)	5	10	15	20	25
丙烯酸树脂 IV (X_5)	5	10	15	20	25

对回归方程进行优化,综合考察漂浮性能、外观和累积释放度等方面进行处方筛选,最终确定制剂优化配方为:丙烯酸树脂 IV 号 10、HPMC40、PVP15、微晶纤维素 (MCC) 5、十八醇 10,按优化处方制备 3 批制剂,所得片剂外观光洁,投入 0.1mol/L 的盐酸溶液后立即呈漂浮状态,体积迅速膨胀为原体积 2 倍左右,外观完整,且体外漂浮时间达 12h。

2.6 释放度测定 参照中国药典 2005 年版,用转篮法测定片剂体外释放度。实验条件:释放介质为

0.1mol · L⁻¹HCl 900ml,转速为 100r · min⁻¹,温度为 (37 ± 1) °C,每隔 1h 取一次样,每次取 15ml,同时补充释放介质 15ml。所取样液参照 2.1 项方法处理,精密吸取 20ul 注入液相色谱仪进样分析,测定峰面积 A,代入标准曲线计算每片在不同时间的累积释放量。

以 3 批优化处方所制片剂的体外累积释放数据的百分率对相应时间按零级 ($M_t/M_\infty \sim kt$) 进行拟合, (M_t 为 t 时间累积释放量, M_∞ 为完全释放时药量) 其回归方程为: $M_t/M_\infty = 30.1071t + 0.0861$, 相关系数 $r = 0.9937$,由此可见药物释放过程符合零级方程。

3 讨论

3.1 压片成型时的压力对漂浮性能的影响 本实验在压制片剂时,压力大小对片剂成型、外观、漂浮性能及释放度均有显著影响。实验表明,片剂硬度的压力在 5kg 以下时,各处方漂浮性能均良好,投入人工胃液中能立即漂浮,随着亲水凝胶的溶胀,片剂体积逐渐增大,漂浮时间达 12h 以上。片剂硬度的压力小于 3kg 时,片剂成型性较差,片剂硬度的压力大于 5kg 时各处方均不漂浮,所以,除处方因素外,应注意片剂硬度的压力大小对漂浮性能的影响。压力一般控制在 3 ~ 4kg 时漂浮性能较好。

3.2 本实验处方的作用 丙烯酸树脂 IV 号和 HPMC 为漂浮片骨架材料,起漂浮作用;PVP 为致孔剂,使片剂内部的药物通过 PVP 溶解后形成的通道而溶出;十八醇为助漂剂,提高漂浮性能;微晶纤维素为难溶性材料可使吸水速率减慢,调节药物释放速度并可调节粉末的流动性和可压性便于全粉末直接压片。

3.3 释放度测定实验结果表明 制备的制剂无突释现象,3h ~ 6h 释药累积达 50 ~ 80%,符合中国药典释放度要求,8h 累积释药达 90% 以上,表明“漏药”现象得到控制。

参考文献

- [1]徐伍生.生物学及其应用[M].北京:科学出版社,1990:81.
- [2]李和泉,徐椿生,聂桦.丹参抗溃疡作用有效成分的初步探讨[J].中国医科大学学报,1988,17(2):113.
- [3]张向荣,潘卫三,胡军.丹参对消化性溃疡的研究概况[J].中草药,31(8):附11-13.
- [4]张德成,吴伟良,刘星,等.丹参水溶性有效成分的研究[J].中成药研究,1982.(1):24-25.
- [5]卫生部药典委员会.中华人民共和国药典[S].2005版(一部).北京:化学工业出版社,2005.