

星点设计-效应面法优化灯盏花素胃漂浮片的处方

姬海婷,郝秀华*,刘银燕,姜志恒,王艳
(吉林大学药学院,长春 130021)

[摘要] 目的:采用星点设计-效应面法优选灯盏花素胃漂浮片的处方。方法:在单因素试验基础上,以羟丙基甲基纤维素 K4M(HPMC K4M)和乳糖用量为考察因素,灯盏花素在第 2,6,10 h 释放度的综合评分为评价指标,通过星点试验优选灯盏花素胃漂浮片的处方,运用 SAS 软件对试验数据进行处理,选择最佳数学模型,采用 Statistica 6.0 软件绘制三维效应面图和等高线图,确定最优处方。结果:最佳处方为灯盏花素 10 mg,HPMC K4M(亲水凝胶骨架)20 mg,乳糖(致孔剂)10 mg,碳酸氢钠(起泡剂)15 mg,十八醇(助漂剂)10 mg,微晶纤维素(填充剂)35 mg;HPMC K4M 和乳糖用量分别为 20%,10%。灯盏花素胃漂浮片在第 2,6,10 h 的释放度分别为 19.2%,39.7%,81.5%,能在 5 s 内起漂,持续漂浮 >10 h。结论:建立的数学模型预测性良好,可用于灯盏花素胃漂浮片处方的优化。制备的胃漂浮片释药要求符合规定,漂浮性能良好。

[关键词] 星点设计-效应面法;灯盏花素;胃漂浮片;羟丙基甲基纤维素 K4M;乳糖;亲水凝胶骨架;漂浮性能

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0008-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150008

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140609.1540.012.html>

[网络出版时间] 2014-06-09 15:40

Optimization of Formulation of Breviscapine Gastric-floating Tablets by Central Composite Design-response Surface Methodology

Ji Hai-ting, HAO Xiu-hua*, LIU Yin-yan, JIANG Zhi-heng, WANG Yan
(School of Pharmaceutical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation of breviscapine gastric-floating tablets by central composite design-response surface methodology. **Method:** Based on single factor tests, with amounts of hydroxypropyl methyl cellulose K4M (HPMC K4M) and lactose as independent variables, synthesized estimated value which was calculated by release of breviscapine at 2, 6 and 12 h as dependent variable, formulation of breviscapine gastric-floating tablets was optimized by central composite design, SAS software was adopted to process experimental data in order to choose optimum mathematical mode, Statistica 6.0 software was employed to draw 3D surface plot and contour plot for determination of optimum formulation. **Result:** Optimum formulation was: breviscapine 10 mg, HPMC K4M (hydrophilic gel matrix) 20 mg, lactose (porogenic agent) 10 mg, NaHCO₃ (frothing agent) 15 mg, octadecanol (floating assistant) 10 mg, microcrystalline cellulose (filler) 35 mg; and amounts of HPMC K4M and lactose were 20% and 10%, respectively. Cumulative release of breviscapine gastric-floating tablets at 2, 6 and 10 h were 19.2%, 39.7% and 81.5%, respectively. Breviscapine gastric-floating tablets could float in 5 s with duration of floating was more than 10 h. **Conclusion:** This established mathematical model had high predictability, which could be used to optimize formulation of breviscapine gastric-floating tablets. These prepared gastric-floating tablets had good release requirements and floating properties.

[收稿日期] 20131126(001)

[基金项目] 吉林省科技厅白求恩医学专项(200905189)

[第一作者] 姬海婷,硕士,从事药物新剂型与药物动力学研究,Tel:18844092350,E-mail:jiht12@mails.jlu.edu.cn

[通讯作者] *郝秀华,博士,副教授,从事药物新剂型与药物动力学研究,Tel:0431-85619662,E-mail:haoxh@jlu.edu.cn

[Key words] central composite design-response surface methodology; breviscapine; gastric-floating tablets; hydroxypropyl methyl cellulose K4M; lactose; hydrophilic gel matrix; floating property

灯盏花素是从菊科植物灯盏花中提取出来的黄酮类有效成分,药理作用广泛,尤其在治疗心脑血管疾病方面具有毒副作用小、安全性好等特点^[1]。该成分呈弱酸性,在结肠、盲肠环境中不稳定,易降解为苷元^[2],在水中溶解度差,生物利用度低^[3]。故拟将灯盏花素制成胃漂浮缓释片,使其可在胃液中持续漂浮 10 h,减少给药次数,不受胃排空的影响,避免药物降解,提高生物利用度^[4]。本实验采用星点设计-效应面法^[5]优选灯盏花素胃漂浮片的处方,为该成分的有效利用提供参考。

1 材料

101 型数显鼓风干燥箱(上海叶拓仪器仪表有限公司),THP-4T 型花篮式压片机(上海智敏分装设备有限公司制药机械分公司),RCZ-8A 型智能溶出仪(天津大学精密仪器厂),752 型紫外光栅分光光度计(山东高密分析仪器厂)。

灯盏花素原料药(纯度 95.5%,云南玉溪万方天然药物有限公司),灯盏花素对照品(自制,经 HPLC 测定纯度 98.5%,批号 201302),微晶纤维素(MCC,德国 JRS 公司),羟丙基甲基纤维素 K4M(HPMC K4M,上海卡乐康包衣技术公司),十八醇(天津市光复精细化工研究所),乳糖(上海三浦化工有限公司),硬脂酸镁(上海三浦化工有限公司),水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 灯盏花素胃漂浮片的制备 将灯盏花素原料药、NaHCO₃、HPMC K4M、十八醇、乳糖及 MCC 分别过 80 目筛,按处方量混合,以 95% 乙醇为润湿剂制软材,过 20 目筛制粒,于 50 °C 烘箱中干燥 2 h,过 20 目筛整粒,加入适量硬脂酸镁混合均匀,用 6 mm 冲压片,每片含药量 10 mg,理论片重 100 mg。

2.2 漂浮性能考察 自片剂投入释放介质中到持续漂浮在介质表面而不下沉的时间记为漂浮滞后时间,片剂能连续停留在介质表面的时间称为持续漂浮时间^[6]。取每批胃漂浮片各 6 片,投入到盛有 900 mL 人工胃液的溶出杯中,保持溶液温度(37 ± 0.5) °C,转速 100 r·min⁻¹,模拟胃蠕动,结果每片的漂浮滞后时间均 < 5 s,持续漂浮时间 > 10 h,说明漂浮性能良好。

2.3 体外释放度的测定

2.3.1 标准曲线的绘制 精密称取灯盏花素对照

品 8.0 mg,置于 50 mL 量瓶中,加无水乙醇溶解,用 pH 5 磷酸缓冲液定容至刻度,得储备液。分别精密吸取该储备液 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 mL 置于 25 mL 量瓶中,加 pH 5 磷酸缓冲液稀释并定容至刻度,得系列对照品溶液,于 335 nm 处测定吸光度(A),以 A 为纵坐标,质量浓度(C)为横坐标,得回归方程 $A = 0.0528C + 0.0028$ ($r = 0.9999$),说明灯盏花素在 1.28 ~ 12.8 mg·L⁻¹ 与 A 呈良好线性关系。

2.3.2 精密度试验 取 6.4 mg·L⁻¹ 灯盏花素对照品溶液,于 335 nm 处连续测定 6 次 A,计算 RSD 0.32%,说明仪器精密度良好。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密称取灯盏花素原料药 8.0 mg,置于 50 mL 量瓶中,加无水乙醇溶解,用 pH 5 磷酸缓冲液定容至刻度,精密移取 1 mL 置于 25 mL 量瓶中,用 pH 5 磷酸缓冲液定容至刻度,即得。

2.3.4 稳定性试验 取室温放置的供试品溶液分别在制备后 0, 4, 8, 12, 24 h 于 335 nm 处测定 A,结果 RSD 0.73%,说明对照品溶液至少在 24 h 内稳定性良好。

2.3.5 重复性试验 按 2.3.3 项下方法平行配制 6 份供试品溶液,分别于 335 nm 处测定 A,计算 RSD 1.07%,说明该方法重复性良好。

2.3.6 样品测定 按 2010 年版《中国药典》二部附录 XC 释放度测定法第二法进行测定。取胃漂浮片,置于溶出杯中,以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 900 mL 为释放介质,转速 100 r·min⁻¹,温度(37 ± 0.5) °C,分别在第 2, 6, 10 h 将药片取出,加 NaOH 调节 pH 5,取样 5 mL,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,于 335 nm 处测定 A,计算释放度。

2.4 星点设计-效应面试验考察 在单因素试验基础上,选取对药物累计释放度影响最大的亲水凝胶骨架(HPMC K4M)用量(10% ~ 30%)和致孔剂(乳糖)用量(5% ~ 25%)为考察因素,以胃漂浮片在第 2, 6, 10 h 的释放度(记为 Y₂, Y₆, Y₁₀)的综合评分为评价指标^[7],作两因素五水平的星点试验,释放度标准分别为 10% ~ 20% (2 h), 30% ~ 50% (6 h), ≥ 80% (10 h),综合评分(Y) = |Y₂ - 15%| + |Y₆ - 40%| + |Y₁₀ - 80%|, Y 最小者为最佳处方,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2。

采用 SAS 软件对表 2 数据进行处理,以 Y 对

表 1 灯盏花素胃漂浮片处方星点试验因素和水平 %

编码水平	X_1 HPMC K4M 用量	X_2 乳糖用量
-1.414	10	5
-1	12.9	7.9
0	20	15
1	27.1	22.1
1.414	30	25

表 2 灯盏花素胃漂浮片处方星点试验安排 %

No.	X_1	X_2	释放度			综合评分 (Y)
			2 h (Y_2)	6 h (Y_6)	10 h (Y_{10})	
1	10	15	56.28	70.37	85.54	77.19
2	20	15	16.67	40.40	81.69	3.76
3	12.9	22.1	62.12	79.53	87.31	93.96
4	30	15	12.02	24.61	49.15	49.22
5	20	15	15.95	38.37	80.58	3.16
6	12.9	7.9	48.67	63.58	83.96	61.21
7	27.1	7.9	17.07	28.13	49.44	43.13
8	20	15	13.69	37.02	79.71	4.58
9	20	15	18.57	41.39	80.41	5.37
10	27.1	22.1	14.85	36.67	81.97	5.45
11	20	5	15.10	40.54	77.69	2.95
12	20	15	17.13	40.96	81.70	4.79
13	20	25	29.08	65.94	82.19	42.21

X_1, X_2 进行多元线性回归和二项式拟合, 得多元线性拟合方程 $Y = 68.795 - 2.581X_1 + 0.890X_2$ ($r = 0.487$), 二项式拟合方程 $Y = 238.637 - 22.446X_1 + 1.235X_2 + 0.628X_1^2 - 0.349X_1X_2 + 0.221X_2^2$ ($r = 0.954$), 故选择二项式方程为拟合模型。二项式拟合方程中 X_1 系数为负数, 说明增大 X_1 会使药物释放度减小, 反之增大 X_2 会使药物释放度增加, 而且 X_1 对药物释放度的影响较 X_2 大。运用 Statistica 6.0 软件绘制 X_1, X_2 因素对 Y 的三维效应面图和等高线图, 结果见图 1, 2。

在最优区域内选取 3 点进行验证, $X_1 = 20\%$, $X_2 = 10\%$; $X_1 = 22\%$, $X_2 = 14\%$; $X_1 = 24\%$, $X_2 = 16\%$ 。3 个处方制备的胃漂浮片在第 2 h 的释放度分别为 19.2%, 18.7%, 19.6%, 第 6 h 的释放度分别为 41.2%, 38.3%, 39.5%, 第 10 h 的释放度分别为 81.6%, 80.7%, 82.3%, 均符合要求, 且胃漂浮片能在 5 s 内起漂, 持续漂浮 > 10 h, 说明得到的数学模型预测性良好。最终确定灯盏花素胃漂浮片处方为灯盏花素 10 mg, HPMC K4M 20 mg, 乳糖 10

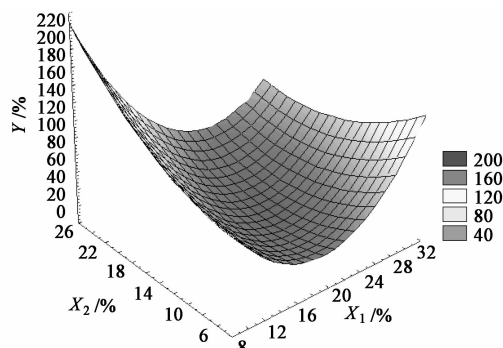


图 1 HPMC K4M 和乳糖用量对灯盏花素胃漂浮片处方影响的响应面

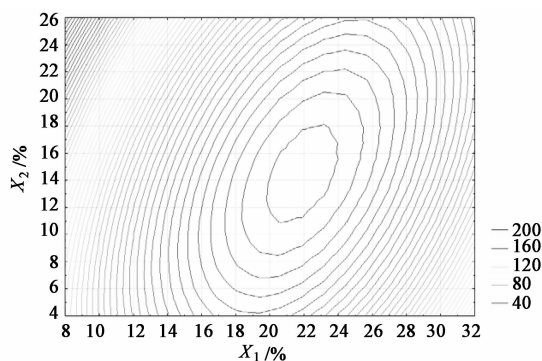


图 2 HPMC K4M 和乳糖用量对灯盏花素胃漂浮片处方影响等高线

mg, 起泡剂碳酸氢钠 15 mg, 助漂剂十八醇 10 mg, 填充剂 MCC 35 mg。

3 讨论

灯盏花素在人工胃液中溶解度较小, 在不同 pH 条件下的油水分配系数差异较大, 研究发现在 pH 较低时灯盏花素油水分配系数相对较大^[2], 脂溶性较好, 易于跨膜吸收。而且灯盏花素原形药主要吸收部位为小肠^[8-9], 将灯盏花素设计成胃漂浮片, 药物逐渐溶蚀释放出来, 经过小肠时, 随 pH 的升高而逐渐被溶解, 易于吸收, 故采用加碱调节 pH 的方法使溶蚀释放出的药物完全溶解, 测定其体外释放度。

灯盏花素胃漂浮缓释片具有很好的缓释效果, 血药浓度平稳, 还可避免药物在肠道中降解, 有效提高了药物的生物利用度, 解决临床上灯盏花素注射剂患者顺应性差、普通片剂口服生物利用度低的问题, 为在肠道中不稳定中药黄酮类化合物的开发利用提供参考。

[参考文献]

[1] 方睿, 杜树山. 灯盏花素制剂研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 233.

均匀设计法优选双藤痹痛凝胶膏剂的基质处方

严国鸿^{1*}, 潘旭东¹, 李煌², 褚克丹², 徐伟², 夏裕发²

(1. 福建中医药大学附属人民医院, 福州 350004; 2. 福建中医药大学药学院, 福州 350122)

[摘要] 目的: 优选双藤痹痛凝胶膏剂的基质处方。方法: 以初黏力、剥离强度和综合感官评分为综合评价指标, 选择聚丙烯酸钠(NP700)为骨架材料, 高岭土为填充剂, 卡波姆940、聚乙烯醇(PVA-124)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为增黏剂, 甘油为保湿剂, 甘羟铝为交联剂, 柠檬酸为交联调节剂, 蓖麻油为软化剂, 采用均匀设计优选双藤痹痛凝胶膏剂的基质处方。结果: 最佳基质处方质量比 NP700: 卡波姆940: PVA-124: CMC-Na: 高岭土: 甘油: 甘羟铝: 柠檬酸: 蓖麻油 = 1.68: 0.43: 0.1: 0.33: 1.08: 12.0: 0.09: 0.14: 0.05; 初黏力 12.1 mm, 剥离强度 34.56 s, 综合感官得分 27.7。结论: 制备的双藤痹痛凝胶膏剂外观光滑平整, 具有适宜的黏附性, 无膜残留, 皮肤追随性较好。

[关键词] 均匀设计; 双藤痹痛凝胶膏剂; 基质处方; 初黏力; 剥离强度; 综合感官评分

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0011-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150011

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140609.1539.011.html>

[网络出版时间] 2014-06-09 15:39

Optimization of Matrix Formulation of Shuangteng Bitong Gel Ointments by Uniform Design

YAN Guo-hong^{1*}, PAN Xu-dong¹, LI Huang², CHU Ke-dan², XU Wei², XIA Yu-fa²

(1. Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China;
2. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize matrix formulation of Shuangteng Bitong gel ointments. **Method:** Taking initial adhesion, peeling strength and overall sensory score as comprehensive evaluation indexes, sodium polyacrylate (NP700) as framework material, kaolin as filler, carbomer 940, polyvinyl alcohol (PVA-124) and

[收稿日期] 20131110(007)

[基金项目] 福建省科技厅重大专项(2009YZ0001-1-1); 国家“十二五”科技支撑计划项目(2011BAI01B05)

[通讯作者] * 严国鸿, 学士, 副主任药师, 从事中药制剂及质量控制研究, Tel: 0591-83947179, E-mail: yangh8888@163.com

- [2] 石森林, 徐莲英, 毛展凯, 等. 灯盏花素的理化性质及其稳定性影响因素研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 843.
- [3] 刘美辉, 濮存海. 灯盏花素-β-环糊精包合物片剂的制备工艺研究[J]. 中国药业, 2011, 20(17): 40.
- [4] Srikanth M V, Sunil S A, Rao N S, et al. Design and *in vitro* evaluation of effervescent gastric floating drug delivery systems of propranolol HCl[J]. Invest Clin, 2012, 53(1): 60.
- [5] 张瑜, 杨磊. 星点设计-效应面法优化盐酸小檗碱胃漂浮小丸处方的研究[J]. 中成药, 2012, 34(2): 251.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录XC.
- [7] 周朝桂. 星点设计-效应面法优化罗红霉素掩味包衣处方[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(4): 197.
- [8] 许英爱, 范国荣, 高申, 等. 灯盏花素大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中草药, 2007, 38(7): 1036.
- [9] 唐晓养, 杨祥良. 灯盏花素磷脂复合物改善大鼠小肠吸收的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(3): 222.

[责任编辑 刘德文]