

混料设计优化康复新胃漂浮片处方

李远辉¹, 冯建安², 武亚晓¹, 吴莹¹, 王欢¹, 李希^{2*}

(1. 成都中医药大学, 成都 610072; 2. 四川省中医药科学院 中医研究所, 成都 610031)

[摘要] 目的: 优选康复新胃漂浮片的处方, 为康复新的开发利用提供参考。方法: 采用全粉末直接压片法制备康复新胃漂浮片, 以体外漂浮性能与释药性能为综合评价指标, 在单因素试验基础上, 采用混料设计考察羟丙甲基纤维素(HPMC)、交联聚维酮(PVPP)及NaHCO₃对康复新胃漂浮片处方的影响。利用HPLC测定氨基酸含量, 流动相[0.1 mol·L⁻¹乙酸钠缓冲溶液(pH 6.5)-乙腈(93:7)]-[乙腈-水(80:20)]梯度洗脱, 检测波长254 nm, 柱温40℃。结果: 最佳处方为25%康复新冻干粉, 28.38% HPMC K4M, 13.38% NaHCO₃, 18.24% PVPP, 14%微晶纤维素, 1%硬脂酸镁。康复新胃漂浮片的起漂时间(2±0.2) min, 持漂时间>12 h, 体外释放符合零级动力学模型。结论: 制备的康复新胃漂浮片具有良好的体外漂浮性能和释药性能, 可增加康复新在胃部的滞留时间, 对治疗消化性溃疡具有重要意义。

[关键词] 康复新; 胃漂浮片; 混料设计; 氨基酸; 美洲大蠊; 膨胀剂; 亲水凝胶骨架

[中图分类号] R283.6; R944.4; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)06-0025-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015060025

Optimization of Formulation Technology for Kangfuxin Gastric Floating Tablets by Mixture Design

LI Yuan-hui¹, FENG Jian-an², WU Ya-xiao¹, WU Ying¹, WANG Huan¹, LI Xi^{2*} (1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China; 2. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Institute of TCM, Chengdu 610031, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formula of Kangfuxin gastric floating tablets and provide a reference for development and utilization of Kangfuxin. **Method:** Kangfuxin gastric floating tablets were prepared by direct powder compression method. With *in vitro* floating properties and release as indexes, based on single factor tests, mixture design were adopted to optimize formula by taking dosages of hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), crosslinking povidone (PVPP) and NaHCO₃ as factors. HPLC was used to determine the content of amino acids with [0.1 mol·L⁻¹ sodium acetate buffer solution (pH 6.5) -acetonitrile (93:7)] - [acetonitrile-water (80:20)] as mobile phase for gradient elution, detection wavelength of 254 nm and column temperature at 40℃. **Result:** Optimum formulation included 25% freeze-dried powder of Kangfuxin, 28.38% HPMC K4M, 13.38% NaHCO₃, 18.24% PVPP, 14% microcrystalline cellulose and 1% magnesium stearate. Kangfuxin gastric floating tablets could float within (2±0.2) min and maintain for over 12 h, *in vitro* release of this tablets fitted zero-order kinetics model. **Conclusion:** These prepared gastric floating tablets show a good sustained-release and continual floating property, residence time of Kangfuxin in the stomach increases, it has great significance for treatment of peptic ulcer.

[Key words] Kangfuxin; gastric floating tablets; mixture design; amino acids; *Periplaneta americana*; expansive agent; hydrogel matrix

康复新为昆虫美洲大蠊 *Periplaneta americana* 干燥虫体的乙醇提取物, 其制剂康复新液具有迅速修复各类溃疡及创面、消除炎性水肿、抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌、保护胃黏膜等药理作用^[1-2], 能迅速

缓解消化性溃疡的症状, 减少和预防消化性溃疡的复发^[3]。为了更好地发挥康复新治疗消化性溃疡的疗效, 延长胃内滞留时间, 拟将其制成康复新胃漂浮片, 使其在胃中缓慢释放。混料设计是指通过实

[收稿日期] 20140729(011)

[第一作者] 李远辉, 在读硕士, 从事中药新剂型、新技术、新制剂研究, Tel:18782008224, E-mail:972213447@qq.com

[通讯作者] *李希, 硕士, 教授, 从事中药新药、新工艺、新技术、新剂型研究, Tel:18030897734, E-mail:1836820767@qq.com

物或非实物实验考察产品的某种性能或综合性能与产品中各混料成分间的关系,以获取最优配方组合,优化产品性能。混料设计较正交设计、均匀设计及球面设计具有试验次数少、信息量全面、参数预测精度高、多目标同步优化的特点,适合于研究对象是由多种组分构成且其水平之和为 1 的混合物,说明中药处方的优化适合采用混料设计^[4-5]。本实验在单因素试验基础上,采用混料设计优选康复新胃漂浮片的处方,为该制剂的开发与临床应用提供参考。

1 材料

TDP-5T 型单冲压片机(长沙市岳麓区中南制药机械厂),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司)。

康复新冻干粉(自制),丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、脯氨酸、甘氨酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 140680-201303,140681-201202,140687-201102,140677-201206,140689-201103),羟丙甲基纤维素(HPMC,上海卡乐康包衣技术有限公司),交联聚维酮(PVPP,安徽杰辅辅料有限公司),微晶纤维素(MCC)、硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司),乙腈为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 氨基酸的含量测定

2.1.1 色谱条件 Ultimate® Amino Acid 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相[0.1 mol·L⁻¹乙酸钠缓冲液(pH 6.5)-乙腈(93:7)](A)-[乙腈-水(80:20)](B)梯度洗脱(0~11 min,0~7% B;11~13.9 min,7%~12% B;13.9~14 min,12%~15% B;14~29 min,15%~34% B;29~32 min,34%~70% B;32~35 min,70%~100% B;35~42 min,100% B;42~45 min,100%~0 B;45~60 min,0 B),流速 1.0 mL·min⁻¹,检测波长 254 nm,柱温 40 ℃,进样量 10 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备^[6] 分别精密称取脯氨酸、丙氨酸、亮氨酸、甘氨酸、缬氨酸对照品 25,50,25,30,25 mg,置于同一 100 mL 量瓶,用 pH 9.0 硼酸缓冲液溶解并稀释至刻度,摇匀,作为储备液;精密吸取该储备液 3 mL 置于 100 mL 量瓶中,同法制得混合对照品溶液,备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 取康复新胃漂浮片适量,研成细粉,精密称取样品粉末 0.3 g 置于 50 mL 具塞锥形瓶中,精密加入 pH 9.0 硼酸缓冲液 20 mL,

超声(240 W,45 kHz,30 ℃)20 min,取出放冷至室温,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液转移至 25 mL 量瓶中,用 pH 9.0 硼酸缓冲液溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.1.4 PITC 衍生化物的制备^[6] 精密吸取对照品溶液、供试品溶液各 5.0 mL,分别置于 10 mL 离心管中,各精密加入衍生试剂 0.1 mol·L⁻¹ PITC 乙腈溶液和 1 mol·L⁻¹ 三乙胺乙腈溶液各 1.0 mL,漩涡混合 1 min,室温放置 1 h,滤过,取续滤液置于 10 mL 量瓶中,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

2.1.5 标准曲线的绘制 分别精密吸取 2.1.4 项下经 PITC 衍生化的对照品溶液 2,4,6,8,10,20 μL,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得脯氨酸、丙氨酸、亮氨酸、甘氨酸、缬氨酸回归方程分别为 $Y = 5164.104X + 20.929$ ($r = 0.9993$), $Y = 5188.751X + 18.864$ ($r = 0.9994$), $Y = 5283.891X + 10.892$ ($r = 0.9997$), $Y = 5195.160X + 18.327$ ($r = 0.9994$), $Y = 5251.849X + 13.577$ ($r = 0.9996$),线性范围依次为 2.25~18.06,1.81~14.53,3.73~29.8,1.76~14.12,2.06~16.48 μg。

2.1.6 精密度试验 精密吸取 2.1.4 项下经 PITC 衍生化的对照品溶液按 2.1.1 项下色谱条件重复进样 6 次,计算脯氨酸、丙氨酸、亮氨酸、甘氨酸、缬氨酸峰面积的 RSD 分别为 0.6%,0.5%,0.7%,0.5%,0.5%,表明仪器精密度良好。

2.1.7 重复性试验 分别量取同批号的样品粉末,按 2.1.3 项下方法制备 6 份供试品溶液,按 2.1.4 项下方法进行衍生化,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算脯氨酸、丙氨酸、亮氨酸、甘氨酸、缬氨酸质量浓度平均值分别为 136.45,283.13,178.29,164.67,141.59 mg·L⁻¹,RSD 分别为 1.5%,1.6%,1.5%,1.5%,1.4%,表明该方法的重复性良好。

2.1.8 稳定性试验 取 2.1.4 项下供试品及对照品衍生化溶液,分别于 0,2,4,8,12,24,48 h 按 2.1.1 项下色谱条件测定,结果供试品衍生化溶液中脯氨酸、丙氨酸、亮氨酸、甘氨酸、缬氨酸峰面积的 RSD 分别为 1.6%,1.6%,1.7%,1.7%,1.7%,混合对照品衍生化溶液中则依次为 1.4%,1.3%,1.3%,1.2%,1.3%,表明供试品及对照品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.1.9 加样回收率试验 精密吸取供试品溶液 3 mL,各精密加入约为供试品溶液含量 80%,100%,

120% 的对照品溶液, 每种浓度各制备 3 份, 按 2.1.4 项下方法进行衍生化, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 计算加样回收率, 结果见表 1。

表 1 康复新胃漂浮片中 5 种氨基酸的加样回收率试验

Table 1 Recovery tests of five amino acids in Kangfuxin gastric floating tablets

氨基酸	样品中量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
脯氨酸	0.409 4	0.327 2	0.732 1	98.62	98.78	1.6
	0.409 4	0.405 2	0.798 7	96.08		
	0.409 4	0.491 3	0.895 5	98.94		
丙氨酸	0.849 4	0.679 5	1.536 3	101.09	99.54	1.7
	0.849 4	0.848 3	1.696 3	99.83		
	0.849 4	1.019 3	1.845 2	97.69		
亮氨酸	0.534 9	0.427 9	0.961 3	99.65	97.89	1.6
	0.534 9	0.535 7	1.0566	97.39		
	0.534 9	0.641 9	1.155 1	96.62		
甘氨酸	0.494 0	0.395 6	0.896 7	101.79	100.17	1.7
	0.494 0	0.491 7	0.987 2	100.31		
	0.494 0	0.595 7	1.080 2	98.41		
缬氨酸	0.424 8	0.338 2	0.765 8	100.83	99.16	1.7
	0.424 8	0.425 6	0.846 5	99.08		
	0.424 8	0.509 3	0.921 7	97.57		

2.2 体外释放度测定方法 按 2010 年版《中国药典》二部 XC 第二法, 以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 900 mL 为释放介质, 温度 (37 ± 0.5) °C, 转速 100 r·min⁻¹, 分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 2 mL, 同时补足同温等量释放介质, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液作为供试品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 计算累积释放率。

2.3 体外漂浮性性能考察 将制得的康复新胃漂浮片投入 2.2 项下释放条件中, 记录起漂时间和持续漂浮时间。

2.4 单因素试验考察^[7] 康复新冻干粉及辅料过 80 目筛, 基于处方冻干粉-HPMC-NaHCO₃-羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)-MCC-硬脂酸镁 (25:30:10:20:14:1) 称取各辅料, 通过等量递增法充分混匀, 保持片重 0.4 g, 压力控制在 0.49 ~ 0.588 MPa, 全粉末直接压片, 以起漂时间、持续漂浮时间及 12 h 累积释放度为指标, 通过单因素试验筛选处方。

2.4.1 辅料种类 固定其他条件不变, 分别选择等比例 HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M 为亲水凝胶骨架; 分别选择等比例 NaHCO₃, Na₂CO₃, CaCO₃ 为起漂剂; 分别选择等比例 CMS-Na, PVP K30, PVPP 为膨胀剂。结果显示 3 种 HPMC 的起漂时间均 < 2 min, 持续漂浮时间均 > 12 h, HPMC K4M 的 12 h 累积释放度优于 HPMC K15M 和 HPMC

K100M; 3 种起漂剂的持续漂浮时间均 > 12 h, 以 NaHCO₃ 的起漂时间较小, 12 h 释放较完全, 成型性较好; 3 种膨胀剂以 PVPP 的起漂时间、持续漂浮时间和 12 h 累积释放度较好, 均优于 PVP K30 和 CMS-Na。故分别选取 HPMC K4M, NaHCO₃, PVPP 为胃漂浮片的亲水凝胶骨架、起漂剂及膨胀剂。

2.4.2 辅料用量 固定其他条件不变, 选择 HPMC K4M 占片重的 20%, 25%, 30%, 35% 分别进行压片; 分别以 NaHCO₃ 占片重的 5%, 10%, 15%, 20% 进行压片; 分别以 CMS-Na 占片重的 10%, 15%, 20%, 25% 进行压片。结果显示各片的持漂时间均 > 12 h, 随着 HPMC K4M 用量的增大, 释放度依次减小; 随着 NaHCO₃ 用量的增大, 起漂时间减小, 持续漂浮时间增大, 药物的释放速度也加快; 随着 PVPP 用量的增大, 释放度依次增大。

2.5 混料设计优选康复新漂浮片处方^[8] 在单因素试验基础上, 固定片重 0.4 g, 其中康复新喷干粉占 25%, MCC 占 15%, 压力控制在 0.49 ~ 0.588 MPa, 选择对释放性能具有显著影响的 HPMC K4M, NaHCO₃, PVPP (3 种辅料总质量分数 60%) 的配比为考察因素, 经 Design Expert 软件设计, 得 8 组混合试验, 按照所给出的试验方案压片, 分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样, 检测各处方的累积释放率, 以综合评分 (Y₁) 和拟合方程的相关系数 (Y₂) 为评价指标, 试验安排及结果见表 2。Y₁ = |Q₂ - 20%| + |Q₆ - 50%| + |Q₁₂ - 100%|, Y₁ 越小越佳, 式中 Q₂, Q₆, Q₁₂ 分别为药物在 2, 6, 12 h 的累积释放度, 20%, 50%, 100% 分别为药物在 2, 6, 12 h 的累积释放度设定值。

由表 2 可知, 1 ~ 8 号试验制备的片剂均在 3 min 内起漂, 随漂浮时间的延长, 片剂体积增大, 但仍保持完整的片形, 持漂时间均 > 12 h。分别以 Y₁ 和 Y₂ 对 A, B, C 因素进行二项式拟合, 通过复相关系数 (R²) 评价模型的拟合度, 见图 1。得二项式方程 Y₁ = 0.24A + 0.5B + 0.32C - 0.85AB - 0.69AC - 0.1BC (R² = 0.908 6, P = 0.042), Y₂ = 0.95A + 0.80B + 0.88C + 0.62AB + 0.30BC + 0.28AC (R² = 0.890 2, P = 0.045), 说明二项式拟合效果较好, 3 个因素对 Y₁ 和 Y₂ 均具有较显著影响。利用 Design Expert 软件优化得较优处方 HPMC 0.473, NaHCO₃ 0.223, CMS-Na 0.304, 即 HPMC K4M 28.38%, NaHCO₃ 13.38%, PVPP 18.24%。按优选的处方制备 3 批康复新胃漂浮片, 按 2.2 和 2.3 项下方法测定, 结果表明 3 批片剂的起漂时间 (2 ± 0.2) min, 持

漂时间均 > 12 h, $Y_1 = 0.1017 \pm 0.0032$, $Y_2 = 0.9931 \pm 0.0038$, 与预测值 $Y_1 = 0.1009$, $Y_2 = 0.9941$ 相接近。由 Y_2 可知, 片剂的体外释放符合零级模型。

表 2 康复新漂浮片处方混料设计试验分析

Table 2 Mixture design test analysis for Kangfuxin gastric floating tablets

No.	A HPMC K4M	B NaHCO ₃	C PVPP	综合评分 (Y ₁)	相关系数 (Y ₂)
1	0.420	0.223	0.357	0.347	0.827
2	0.527	0.170	0.303	0.103	0.991
3	0.500	0.250	0.250	0.157	0.969
4	0.420	0.330	0.250	0.496	0.737
5	0.580	0.170	0.250	0.241	0.916
6	0.420	0.170	0.410	0.318	0.853
7	0.473	0.170	0.357	0.148	0.975
8	0.420	0.277	0.303	0.423	0.758

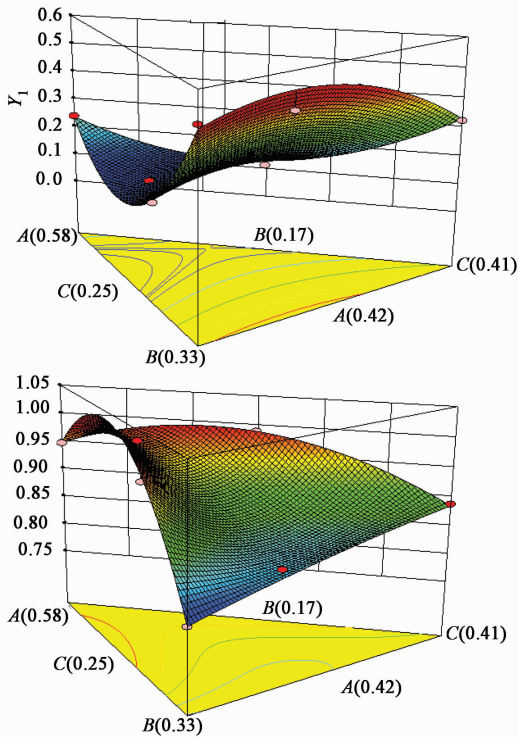


图 1 HPMC, NaHCO₃ 和 PVPP 用量对康复新漂浮片处方的响应面
Fig. 1 Response surface of dosages of HPMC, NaHCO₃ and PVPP for formulation of Kangfuxin gastric floating tablets

3 讨论

胃漂浮片通常由主药、一种或多种亲水性凝胶及其他辅料(如起漂剂、膨胀剂等)组成,亲水性凝胶遇到胃液后能在片剂表面形成一层胶体屏障,可维持片剂密度 < 1 以保持漂浮性能,延长滞留时间,还可控制药物的释放,说明亲水性凝胶材料的选择是制备胃漂浮片的关键。常用的亲水性凝胶主要为

纤维素类高分子材料,如羟丙纤维素(HPC)、乙基纤维素(EC)、甲基纤维素(MC)及HPMC等,其中尤以HPMC最为常用^[9]。通过对3种最为常用的HPMC进行筛选,以HPMC K4M最适合作为康复新胃漂浮片的亲水凝胶骨架。

压力对片剂的成型、外观、漂浮性能及药物的释放有显著影响。压力越大,片剂外观越光洁,药物释放越慢。当压力 > 0.588 MPa 时,片剂起漂时间延长;压力 < 0.49 MPa 时,片剂立即起漂,但 2 h 药物释放过快,导致突释,6 h 后不能保持完整片型。故最后将压力定为 0.49 ~ 0.588 MPa。

将康复新制成胃漂浮片不仅有利于提高治疗消化性溃疡的疗效,还有利于发挥其治疗口腔溃疡、肺结核空洞、溃疡性结肠炎等其他机体溃疡及多种肿瘤的疗效^[10]。但由于康复新成分复杂及作用机制尚不清楚,尚未确定其发挥药效的化学成分,故选择氨基酸成分的含量来控制康复新的质量。

[参考文献]

- [1] 刘童婷,黄秀深,陈瑾,等. 康复新液对慢性胃溃疡愈合环境和营养的影响[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2738-2740.
- [2] 黄建蓉,毛光明. 康复新液联合奥美拉唑肠溶胶囊治疗 88 例消化性溃疡患者的疗效观察[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(2): 227-228.
- [3] 王良,黄秀深,陈瑾,等. 康复新液促进慢性胃溃疡愈合作用的研究[J]. 四川中医, 2011, 29(7): 34-35.
- [4] 晋兴华,张慧,赵振宇,等. D-最优混料设计优化尼莫地平骨架片的处方[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(7): 516-520.
- [5] 郭晓静,唐开勇,周庆武. 混料设计法优化单硝酸异山梨酯缓释片处方[J]. 中国药房, 2009, 20(31): 2442-2444.
- [6] 张利,李志远,李惠. 高效液相色谱法测定康复新液中 5 种游离氨基酸含量[J]. 医药导报, 2013, 32(5): 650-652.
- [7] 王金玲,阎雪莹,李春燕. 二氢杨梅素胃内漂浮片处方研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(2): 182-186.
- [8] 施之琪,王洛临,杜建平,等. 积雪草总苷胃漂浮片处方工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 15-18.
- [9] 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(4): 199-201.
- [10] 罗廷顺,高孟婷,马芳芳,等. 美洲大蠊药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(10): 5933-5935.

[责任编辑 刘德文]