

积雪草总苷胃漂浮片处方工艺优选

施之琪^{1*}, 王洛临¹, 杜建平¹, 付建武²

(1. 广东省中医研究所, 广州 510095; 2. 广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] 目的: 优选积雪草总苷胃漂浮片的处方工艺。方法: 采用干粉直接压片制备积雪草总苷胃漂浮片, 以漂浮性能和体外释药性能为指标, 通过单因素试验及混料设计试验优选胃漂浮片的处方参数, 确定最优处方。结果: 最佳处方工艺为 25% 积雪草总苷, 28.6% HPMC, 15.6% NaHCO₃, 20.8% CMS-Na, 10% PEG 20000。起漂时间(3.2 ± 0.2) min, 持漂时间 > 12 h, 体外释放符合零级动力学模型。结论: 制备的胃漂浮片具有优良的漂浮能力和释药行为, 可增加积雪草总苷在胃部的滞留时间, 提高对胃溃疡的疗效。

[关键词] 积雪草总苷; 胃漂浮片; 混料设计

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0015-04

[doi] 10.11653/syfy2013120015

Optimization of Formulation Technology for Gastric Floating Tablets of Total Glucosides from *Centella asiatica*

SHI Zhi-qi^{1*}, WANG Luo-lin¹, DU Jian-ping¹, FU Jian-wu²

(1. Guangdong Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China;

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formula of gastric floating tablets of total glucosides from *Centella asiatica*. **Method:** Gastric floating tablets were prepared by direct compression with dry powder. With floating properties and *in vitro* release as indexes, single factor tests and mixture design test were adopted to optimize formulation parameters which impacted properties of gastric floating tablets of total glucosides from *C. asiatica*. **Result:** Optimum formulation included 25% total glucosides from *C. asiatica*, 28.6% HPMC K15M, 15.6% NaHCO₃, 20.8% CMS-Na and 10% PEG20000. The results showed that these products could float within (3.2 ± 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 showed a good sustained-release and continual floating property. it could increase residence time and improve efficacy for gastric ulcer.

[Key words] total glucosides from *Centella asiatica*; gastric floating tablets; mixture design

积雪草为伞形科积雪草属植物积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urb. 的干燥全草, 具有清热利湿、解毒消肿的作用, 主要用于湿热、痈疮、肿毒等症^[1]。前期药理研究发现, 积雪草总苷对乙酸致大鼠胃溃疡具有很好的疗效^[2]。为延长积雪草总苷在胃部滞

留时间, 更好地发挥其疗效, 拟将积雪草总苷制成胃漂浮片, 以实现其在胃中缓慢释放, 从而特定治疗胃溃疡^[3]。

胃漂浮片通常由主药、亲水性凝胶及其他一些辅料(起泡剂、助漂剂、致孔剂等)组成, 实际上是一种不崩解的亲水性凝胶骨架片。根据流体动力学平衡(HBS)原理设计, 服用后在胃内环境作用下吸水体积膨胀形成凝胶, 使其表观密度 < 胃内容物密度(约 1.004 g·cm⁻³), 从而在胃液中呈漂浮状态^[4]。释放出的药物在胃部或缓缓经过十二指肠时而有充

[收稿日期] 20121213(007)

[基金项目] 广东省中医药管理局中药强省课题(2009147)

[通讯作者] * 施之琪, 博士, 从事中药新剂型、新技术研究, Tel: 13760795679, E-mail: shi_mars@foxmail.com

分的局部作用或吸收时间,有利于充分发挥药效,提高生物利用度。

1 材料

DP30A 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),YPJ-200B 型片剂硬度计(上海黄海药检仪器有限公司),RC-806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司),Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司)。

积雪草总苷(自制),积雪草苷对照品(批号 110892-200403,中国食品药品检定研究院),羟丙甲基纤维素(HPMC K15M,上海卡乐康包衣技术有限公司),碳酸氢钠(天津大茂化学试剂厂),聚乙二醇 20000(PEG 20000,成都市科龙化工试剂厂),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,安徽杰辅辅料有限公司),乙腈(德国 Merck),水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 积雪草苷含量测定

2.1.1 色谱条件 Kromasil-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-水(26:74),检测波长 205 nm,柱温 25 °C,流速 1.0 mL·min⁻¹。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取积雪草苷对照品适量,加甲醇制成含积雪草苷 0.28 g·L⁻¹ 的溶液,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取胃漂浮片,研成细粉,精密称取样品质约 0.2 g,置于 100 mL 具塞锥形瓶中,精密加入 80% 甲醇 50 mL,称定质量,超声(240 W, 45 kHz, 30 °C) 30 min,放冷,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 标准曲线的绘制 分别精密量取积雪草苷对照品溶液 2, 4, 6, 8, 10, 12 μL, 进样,以峰面积为纵坐标,积雪草苷质量为横坐标,得回归方程 $Y = 0.2006X - 2.0616$ ($r = 0.9999$),表明积雪草总苷在 561.6 ~ 3369.6 ng 线性良好。

2.1.5 精密度试验 取积雪草苷对照品溶液连续进样 6 次,测得峰面积的 RSD 0.63%,表明仪器精密度良好。

2.1.6 重复性试验 分别取同一批样品粉末,按 2.1.3 项下方法制备 5 份供试品溶液,测定积雪草苷含量,计算 RSD 1.24%,表明该方法重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 取 2.1.3 项下供试品溶液于室温放置 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 后,分别取样滤过,取续滤液,测定积雪草苷含量。结果峰面积的 RSD 1.21%,说明供试品溶液在 12 h 内稳定性较好。

2.1.8 回收率试验 分别取已知含量的样品粉末 6 份,精密称定,各加入一定量的积雪草苷对照品,按 2.1.3 项下方法制备样品溶液,测定积雪草苷含量,计算加样回收率。结果低、中、高质量浓度的加样回收率 97.8% ~ 102.5%,表明该方法具有良好的准确度。

2.2 积雪草总苷胃漂浮片的制备 药物及辅料均研磨并过 80 目筛,分别精密称取积雪草总苷、NaHCO₃, HPMC, PEG 20000, CMS-Na 125, 78, 143, 50, 104 mg,用等量递增法充分混匀,加入适量硬脂酸镁,混匀,经浅凹冲模干法直接压片,冲头直径 11 mm,压力控制在 5 ~ 6 kg·cm²。

2.3 体外释放度测定 按《中国药典》2010 年版二部 X C 第二法装置,释放介质 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 900 mL,转速 100 r·min⁻¹,温度(37 ± 0.5) °C,分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 2 mL(同时补充同温等量释放介质),经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液进样测定,计算累积释放率。

2.4 体外漂浮性能考察 将按不同处方制备的积雪草总苷胃漂浮片分别置于温度(37 ± 0.5) °C, 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 900 mL 中,转速 100 r·min⁻¹,在模拟胃肠蠕动条件下观察其漂浮性能,计算各处方剂持漂时间。

2.5 单因素试验考察^[5-6]

2.5.1 HPMC 用量 照 2.2 项下方法制备 3 批胃漂浮片,考察 15%, 25%, 35% 的 HPMC 对药物释放和漂浮性能的影响。结果表明 HPMC(K15M) 用量增大,会使药物的释放速度明显减慢,且会延长起漂时间,原因可能是由于用量的增加,形成的水化膜越快,水分越不易渗透。

2.5.2 碳酸氢钠用量 固定 HPMC 用量 25%,其他条件同 2.2 项,制备 3 批片剂,考察 NaHCO₃ 用量 5%, 15%, 25% 对药物释放和漂浮性能的影响。结果表明 NaHCO₃ 用量对漂浮性能影响显著,当其用量 < 5% 时,起漂时间 > 10 min,且持漂时间也 < 8 h。随 NaHCO₃ 用量的增加,起漂时间逐渐缩短,药物释放速度也较快。这是由于 NaHCO₃ 遇胃酸产生的 CO₂ 气体藏匿在制剂骨架中以减轻片剂密度,增加漂浮力,且随 NaHCO₃ 用量的增加,前 6 h 药物释放速度明显增加,因为 NaHCO₃ 用量增大后,产生的气体容易从 HPMC 水凝胶中逃逸,产气膨胀作用可能会破坏凝胶层从而影响释放。当 NaHCO₃ 用量 15% 时,3 批片剂的起漂时间为(4.5 ± 0.3), (4.2 ± 0.2), (5.6 ± 0.2) min,持漂时间均 > 12 h,故初步

确定 NaHCO_3 用量 15%。

2.5.3 助漂剂用量 CMS-Na 比重较小,具有一定的崩解性,又能控制凝胶的水化速度,可双向调节药物的释放速度。固定 HPMC 用量 25%, NaHCO_3 用量 15%,其他条件同 2.2 项,制备 3 批片剂,考察助漂剂 CMS-Na 用量 20%,30%,40% 对药物释放和漂浮性能的影响。结果 3 批片剂的起漂时间分别为 (3.3 ± 0.2) , (2.9 ± 0.1) , (3.6 ± 0.1) min,持漂时间依次为 >12 h, >12 h, (8.5 ± 0.4) h,故初步确定 CMS-Na 用量 20%。

2.5.4 致孔剂用量 固定 HPMC 用量 25%, NaHCO_3 用量 15%,CMS-Na 用量 20%,其他条件同 2.2 项,制备 3 批片剂,考察致孔剂 PEG 20000 用量对药物释放和漂浮性能的影响。结果表明随 PEG 20000 用量达 10% 后,起漂时间明显缩短。由于 PEG 20000 易溶于水,片剂入水后容易迅速溶解形成细小孔道,使凝胶水化速度和 CO_2 产生加快,因此随 PEG 20000 用量越大,释药速度和最终的累积释放度均呈增长趋势。同时由于 PEG 20000 具有很好的润滑作用,可增加粉末的流动性,有助于压片,故确定 PEG 20000 用量 10%。

2.5.5 片剂硬度的影响 固定 HPMC, NaHCO_3 ,CMS-Na,PEG20000 用量分别为 25%,15%,20%,10%,其他条件同 2.2 项,制备 3 批片剂,考察片剂硬度为 5,7,9 $\text{kg} \cdot \text{cm}^3$ 对药物释放和漂浮性能的影响。结果表明,硬度对片剂的药物释放和漂浮性能均具有显著性影响,硬度越大,起漂时间越长,释药速度越慢,释药量越小。因此,片剂硬度宜控制在 5~7 $\text{kg} \cdot \text{cm}^3$ 。

2.6 混料设计^[7] 优选漂浮片处方

2.6.1 混料设计参数设置 在单因素试验基础上,固定片重 0.5 g,其中含积雪草总苷 25%,PEG 20000 为 10%。综合考察 HPMC, NaHCO_3 ,CMS-Na (3 种辅料总质量分数 65%) 配比对片剂漂浮性能的影响,因素水平见表 1。

表 1 积雪草总苷胃漂浮片混料设计试验因素水平

水平	A HPMC	B NaHCO_3	C CMS-Na
最低值	0.32	0.16	0.24
最高值	0.46	0.30	0.38

2.6.2 混料试验 经 Design Expert 软件设计,得 7 组混合试验,根据所给出的试验方案压片,按 2.3 项下方法操作,于 0.5,1,2,4,6,8,10,12 h 取样检测,

计算各处方的累积释放率,以综合评分(Y_1)和拟合方程的相关系数(Y_2)为指标,试验安排及结果见表 2。

表 2 积雪草总苷胃漂浮片混料设计试验安排

No.	A	B	C	Y_1	Y_2
1	0.39	0.30	0.31	0.333	0.926
2	0.46	0.16	0.38	0.461	0.796
3	0.46	0.30	0.24	0.302	0.906
4	0.41	0.25	0.33	0.099	0.986
5	0.46	0.23	0.31	0.114	0.990
6	0.39	0.23	0.38	0.125	0.948
7	0.32	0.30	0.38	0.507	0.816

注: $Y_1 = |Q_1 - 10\%| + |Q_6 - 50\%| + |Q_{12} - 100\%|$,其中 Q_1, Q_6, Q_{12} 分别为药物在 1,6,12 h 的累积释放度,10%,50%,100% 分别为 1,6,12 h 的累积释放度设定值。

体外漂浮性能测定表明,1~7 号试验制备的片剂均在 5~10 min 内起漂,片剂表面形成了凝胶屏障,随漂浮时间延长,片剂体积增大,但仍保持片形的完整性,持漂时间均 >12 h。

2.6.3 模型拟合 分别以 Y_1 和 Y_2 对 A,B,C 因素进行多元线性回归和二项式拟合,通过复相关系数判断模型的拟合度(图 1)。得多元线性回归方程 $Y_1 = 0.37A + 0.25B + 0.21C$ ($R^2 = 0.1115, P = 0.7895$); $Y_2 = 0.88A + 0.89B + 0.97C$ ($R^2 = 0.1657, P = 0.6961$)。二项式方程 $Y_1 = 0.51A + 0.46B + 0.30C - 1.45AB - 0.31AC - 1.09BC$ ($R^2 = 0.9993, P = 0.0457$); $Y_2 = 0.82A + 0.80B + 0.91C - 0.56AB - 0.25AC - 0.55BC$ ($R^2 = 0.9992, P = 0.0494$)。

由 R^2 可知,采用二项式拟合效果较好,3 个因素对 Y_1 和 Y_2 均有较显著影响。用 Design Expert 软件优化得到与设定值接近的 2 个组合,得较优组合为 HPMC 0.44, NaHCO_3 0.24, CMS-Na 0.32,即 HPMC 28.6%, NaHCO_3 15.6%,CMS-Na 20.8%。

2.6.4 验证试验 按优选的处方制备积雪草总苷胃漂浮片 3 批,测定体外释放度(图 2)和漂浮性能。结果表明,3 批片剂的起漂时间 (3.2 ± 0.2) min,持漂时间均 >12 h, $Y_1 = 0.0922 \pm 0.0036, Y_2 = 0.9951 \pm 0.0033$,与预测值相接近。由 Y_2 值可知,片剂的体外释放符合零级模型。

3 讨论

HPMC (K15M) 为亲水凝胶,遇水能迅速膨胀,使片形体积增大而有助于制剂起漂,并能缓慢溶蚀,

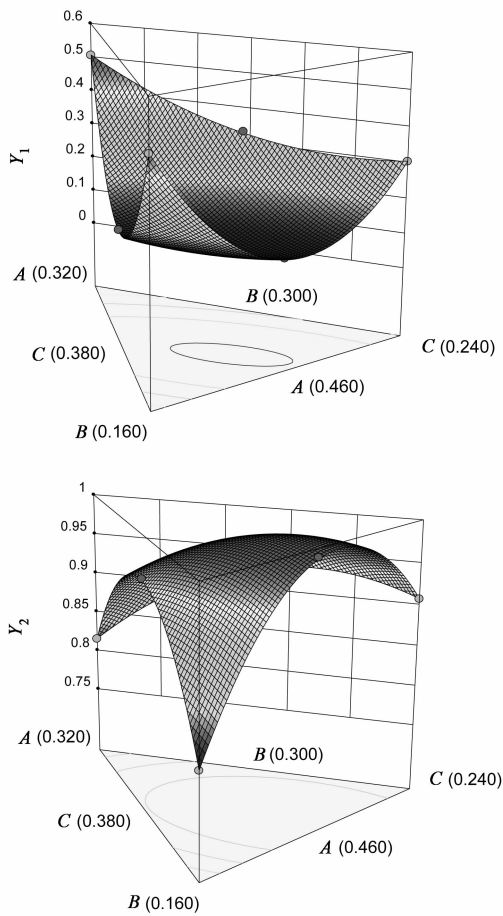


图 1 HPMC, NaHCO₃, CMS-Na 用量对 Y₁ 和 Y₂ 响应曲面

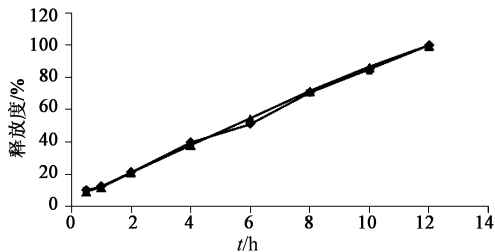


图 2 积雪草总苷胃漂浮片优化处方验证曲线

阻滞药物在人工胃液中的释放; CMS-Na 密度小、质轻, NaHCO₃ 遇胃液产生气泡, 二者均有助于漂浮; PEG 具有较好的亲水性, 能增加漂浮片水渗透性, 可调节骨架片中药物释放速度, 且相对分子量 >

6 000 的 PEG 还可作为润滑剂, 增加粉末的流动性, 有利于积雪草总苷胃漂浮片的全粉末直接压片。预试验发现, PEG 20000 在促水渗透性和可压性两方面均优于 PEG 6000, 因此最终选择 PEG 20000 作为调节药物释放的材料。

目前以抗生素为代表的化学药在治疗胃肠道细菌感染方面具有显著疗效, 但其毒副作用大、易致过敏反应及二重感染。而中草药, 尤其是清热解毒类中药, 从古至今一直是临床抗菌抗病毒的常用药, 疗效显著^[8]。本实验中积雪草总苷用量大, 片剂可压性差, 但增大压力会影响片子的漂浮性能, 故片剂硬度的控制是关键。压力对积雪草总苷胃漂浮片成型、外观、漂浮性能及累积释放度均有影响, 尤其对漂浮性能及释放度影响显著。所以除处方因素外, 应注意片剂硬度对片剂综合性能的影响。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 233.
- [2] 施之琪, 杜建平, 杜铁良, 等. 积雪草总苷抗乙酸致大鼠胃溃疡的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 122.
- [3] 杜建平, 孙冬梅. 积雪草总苷大孔树脂纯化工艺研究[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(2): 39.
- [4] 陆彬. 药物新剂型与新技术[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 39.
- [5] 廖正根, 赖珺, 王新丽, 等. 葛根素胃漂浮片的处方工艺研究[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(2): 111.
- [6] Devarajan K, Rangasamy M, Chandroth N, et al. Design and characterization of floating tablets of ranolazine[J]. Int J Pharm, 2012, 3(4): 268.
- [7] 张建军, 付建武, 刘法锦, 等. 混料设计优化复方双梅含片处方[J]. 中成药, 2011, 33(11): 1908.
- [8] 蔡延渠, 朱盛山, 陈健, 等. 中草药抗胃肠道细菌感染研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 250.

[责任编辑 全燕]