

阿魏酸钠胃内漂浮片的制备及体外释放机制考察

胡静波^{1,2}, 董少华^{1,3}, 苏卫^{1,2}, 胡晓^{1,3}, 陈鹰^{1*} (1.广州军区武汉总医院, 武汉 430070; 2.南方医科大学, 广州 510515; 3.湖北中医药大学, 武汉 430065)

摘要: 目的 优化阿魏酸钠胃内漂浮片的制备工艺, 并对其体外释药机理进行研究。方法 以 HPMC K4M 为亲水性凝胶骨架, 十六醇为助漂剂, NaHCO₃ 为产气剂, 采用星点设计-效应面法对方剂进行优化, 并通过方程拟合探讨释药机制。结果 优化得到最优处方, 所制得胃内漂浮片均能在 1 min 内起漂, 持续漂浮 10 h。结论 采用星点设计-效应面法优化的处方预测性良好, 并且所制得的胃内漂浮片具有良好的漂浮和控释能力。

关键词: 阿魏酸钠; 胃内漂浮片; 制备; 星点设计-效应面法

中图分类号: R943.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)01-0043-05

Preparation and *in Vitro* Release Study of Sodium Ferulate Gastric Floating Tablets

HU Jingbo^{1,2}, DONG Shaohua^{1,3}, SU Wei^{1,2}, HU Xiao^{1,3}, CHEN Ying^{1*} (1.Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China; 2.Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3.Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparation technique of gastric floating tablets of sodium ferulate and study the release mechanism of diammonium glycyrrhizinate release from the tablet. **METHODS** The gastric floating tablets were prepared with HPMC K4M as gel-matrix, cetyl alcohol as floating-assistant, NaHCO₃ as gas-producer. The formulation was optimized by central composite design-response surface methodology. Release mechanism of diammonium glycyrrhizinate from gastric floating tablets was established by equation fitting. **RESULTS** Optimized formulation region of gastric floating tablets were found. The initial floating time was less than 1 min and the durative floating time was more than 10 h. **CONCLUSION** Central composite design were successful in optimizing the preparation of tablets with accurate and gastric floating tablets had good floating and sustained release ability.

KEY WORDS: sodium ferulate; gastric floating tablet; preparation; central composite design-response surface methodology

阿魏酸钠是传统活血化瘀中药当归、川芎的主要成分阿魏酸的钠盐, 临床上主要用于偏头痛、血管性头痛的治疗^[1-2], 同时也用于血管性疾病的辅助治疗。目前该药在市场上销售的剂型为一般片剂, 1 d 须服用 3 次, 每次 50~100 mg, 临床依从性差。胃内滞漂浮片能延长药物在胃内的滞留时间、增加药物在胃或十二指肠的吸收程度、降低不良反应、稳定血药浓度、减少服药次数、从而提高临床疗效, 因此尝试制备主药含量为 150 mg, 缓释 10 h 以上的胃内漂浮片, 目前已有将阿魏酸钠制成胃内漂浮片的相关报道^[3]。本文结合相关的研究结论, 在单因素考察基础上, 采用星点设计-效应面法^[4-5]优化处方, 并对其体外漂浮和释药特性进行研究。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UV-260 型紫外分光光度计(日本岛津); TDP 单冲压片机(上海中药机械厂); RCZ-5A 型智能药

物溶出仪(天津大学精密仪器厂)。

1.2 试药

阿魏酸钠原料(武汉远成共创科技有限公司, 含量: 99.5%, 批号: 20110701); 阿魏酸钠对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 0773-9916; 含量: 99.9%); 阿魏酸钠片(江苏苏南药业实业有限公司, 规格: 每片 50 mg, 批号: 110824), 羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M、K15M、K100M, 上海卡乐康包衣技术有限公司); 十六醇(广东汕头市陇西化工厂); 碳酸氢钠(NaHCO₃, 南昌白云药业有限公司); 微晶纤维素(MCC, 武汉同兴生物科技有限公司); 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 漂浮片的制备

分别称取处方量的阿魏酸钠、亲水凝胶骨架材料、助漂剂、产气剂、填充剂等辅料, 过 100 目筛后均匀混合, 采用粉末直接压片, 控制片重为 320 mg, 硬度为 50 N 左右。

作者简介: 胡静波, 男, 硕士生 Tel: 13871583446
Tel: (027)87649309 E-mail: cy9262005@yahoo.com.cn

E-mail: 839030715@qq.com *通信作者: 陈鹰, 女, 博士, 副主任药师, 硕士

2.2 体外释放度测定

参照中国药典 2010 年版对阿魏酸钠原料及片剂体外分析方法的规定, 选用紫外分光光度法作为阿魏酸钠的体外分析方法。以 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸为溶媒, 用适量阿魏酸钠标准品配制得到浓度为 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的阿魏酸钠溶液, 在连续波长 $200\sim 400 \text{ nm}$ 扫描, 得阿魏酸钠在 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸最大吸收波长为 320 nm , 各辅料在检测波长处无吸收。在 $4\sim 13 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内阿魏酸钠的浓度与吸光度线性关系良好, 标准曲线如下: $A=47.4C+0.101$, $r=0.9999$ 。

参照中国药典 2010 年版附录 XD 释放度测定法第一法, 以 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸 900 mL 为释放介质, 转速为 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 温度为 $(37\pm 0.5)^\circ\text{C}$, 定时取样 1 mL , 过 $0.8 \mu\text{m}$ 微孔滤膜, 同时补加等温释放介质 1 mL , 续滤液定容至 10 mL 量瓶中, 在 320 nm 波长处测定吸光度值, 代入标准曲线方程, 求算阿魏酸钠的浓度, 并计算各时段阿魏酸钠的累积释放度。

2.3 体外漂浮性能试验

取各处方的漂浮片投入 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸中, 在转速为 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 温度为 $(37\pm 0.5)^\circ\text{C}$ 条件下进行观察, 1 min 内起漂且持续漂浮超过 10 h 为符合要求。

2.4 单因素考察

2.4.1 HPMC 规格考察 在前期试验的基础上, 发现亲水性凝胶骨架是影响药物释放的主要因素, 因此, 采用不同规格的 HPMC 作为骨架材料, 阿魏酸钠为 150 mg , 产气剂 NaHCO_3 用量为 20 mg , 助漂剂十六醇用量为 60 mg , 各种规格 HPMC 的用量均为 60 mg , 用 MCC 调节片重至 320 mg , 加入 0.5% 的硬脂酸镁作为润滑剂, 测定不同时间的释放度, 绘制释放曲线, 结果见图 1。

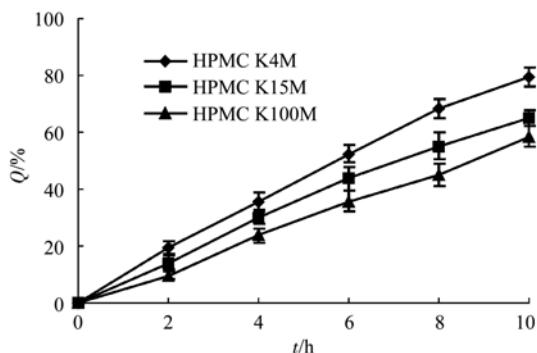


图 1 不同黏度的 HPMC 对药物释放的影响
Fig 1 Effects of different viscosity of HPMC on the release of sodium ferulate from the tablets

由结果可知, 以 HPMC K4M 为骨架材料制备的漂浮片较优, 黏度过大导致药物后期释放不完全, 因此选择 HPMC K4M 作为骨架材料。

分别采用湿法制粒压片法和粉末直接压片法制备阿魏酸钠漂浮片, 结果发现湿法制粒所制得的片剂释放较慢, 在 12 h 时的累积释放度不足 85% , 表明漂浮片释放不完全, 而且湿法制粒的制备过程较粉末直接压片复杂, 因此选择粉末直接压片法制备漂浮片。控制片剂的硬度在 $40\sim 60 \text{ N}$ 范围内, 压力的改变对片剂的释放影响较小。在预实验的基础上, 确定片剂的基本处方为: 骨架材料为 HPMC K4M、助漂剂十六醇、产气剂 NaHCO_3 、填充剂 MCC、助流剂微粉硅胶、润滑剂硬脂酸镁。

2.4.2 HPMC K4M 用量考察 固定阿魏酸钠含量为 150 mg , 产气剂 NaHCO_3 用量为 20 mg , 十六醇用量为 60 mg , HPMC K4M 用量分别为 $30, 60, 90 \text{ mg}$, 用 MCC 调节片重至 320 mg , 加入 0.5% 的硬脂酸镁作为润滑剂, 测定各取样点释放度, 结果见图 2。所制得漂浮片均能在 1 min 内起漂, 持续漂浮超过 10 h 。HPMC K4M 的含量越高, 后期释放越不完全, HPMC K4M 的含量越低, 则前期容易产生突释现象。

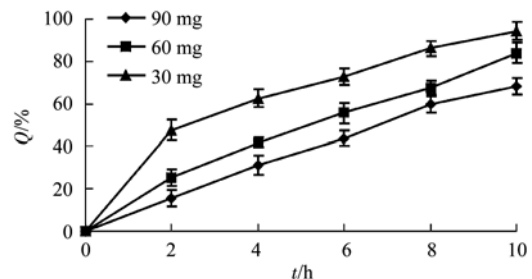


图 2 HPMC K4M 的含量对药物释放的影响
Fig 2 Effect of the content of HPMC K4M on drug release

2.4.3 NaHCO_3 用量考察 考察 NaHCO_3 用量分别为 $10, 20, 30, 40 \text{ mg}$ 时对片剂漂浮能力及药物释放的影响, 固定阿魏酸钠含量为 150 mg , 十六醇用量为 60 mg , HPMC K4M 用量分别为 60 mg , 用 MCC 调节片重至 320 mg , 加入 0.5% 的硬脂酸镁作为润滑剂, 测定各取样点释放度, 结果见表 3。 NaHCO_3 含量较低时, 片剂起漂速度较慢, 但产生的 CO_2 气体包裹于凝胶层中, 使片剂孔隙进一步变小, 漂浮力增大; 但 NaHCO_3 含量过大, 产气作用反而使得骨架结构破坏, 从而不

能提供持久、强大的漂浮力。因此，结合片剂起漂时间、续漂时间及药物累积释放度等因素，确定 NaHCO₃ 用量为 20mg。

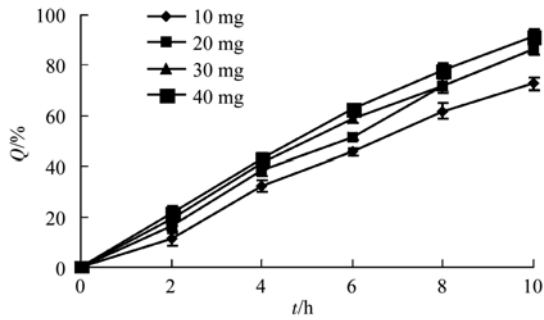


图3 NaHCO₃ 含量对药物释放的影响

Fig 3 Effects of different content of NaHCO₃ on the release of sodium ferulate from the tablets

2.5 漂浮片的处方优化

2.5.1 试验设计 本实验通过考察漂浮片不同时间点的累积释放度和持续漂浮时间来确定漂浮片的处方。HPMC K4M(X_1)和十六醇(X_2)用量为主要影响因素，2 者的极值分别为： X_1 (20~80 mg)， X_2 (15~60 mg)，采用星点设计-效应面法进行处方优化，具体因素和水平见表 1，实验安排见表 2。以 2，6，10 h 的累积释放度为评价标准，规定 2，6，10 h 的累积释放率分别为：15%~25%，45%~55%、 $\geq 80\%$ 。

表 1 因素水平表

Tab 1 Factor-level table

水平	HPMC K4M/mg	十六醇/mg
-1.414	20	15
-1	28.7	21.6
0	50	37.5
1	71.2	53.4
1.414	80	60

表 2 试验安排表及因素指标值

Tab 2 Experimental design with experimentally determined values of dependent variables

组别	X_1	X_2	Q_2	Q_6	Q_{10}	10 h 漂浮百分率/%
1	-1	-1	37.73	82.69	84.88	30
2	-1	1	20.52	61.36	87.14	90
3	1	-1	18.77	48.79	78.63	20
4	1	1	15.03	40.59	76.78	90
5	-1.414	0	39.02	76.52	92.63	60
6	1.414	0	14.17	36.23	65.47	70
7	0	-1.414	23.96	59.87	86.65	0
8	0	1.414	17.55	55.74	89.21	100
9	0	0	16.68	49.79	87.04	90
10	0	0	17.96	49.86	87.37	100
11	0	0	15.54	50.34	86.46	100
12	0	0	15.77	47.26	84.07	100
13	0	0	14.25	51.49	89.93	90

2.5.2 模型拟合 根据拟合优度(r)和置信度(P)分别对线性($Q=b_0+b_1X_1+b_2X_2$)、交互项($Q=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_1X_2$)和二项式($Q=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_1^2+b_4X_2^2+b_5X_1X_2$)拟合方程进行判断，以 r 为最大和 $P<0.05$ 作为判定标准，得拟合方程。

$$Q_2=96.86471-1.80532X_1-1.19953X_2+4.79259E-003X_1X_2+0.012332X_1^2+0.010388X_2^2 (r=0.9917)$$

$$Q_6=155.59161-1.82892X_1-2.05112X_2+9.72593E-003X_1X_2+8.06306E-003X_1^2+0.017159X_2^2 (r=0.9793)$$

$$Q_{10}=71.61480+0.78021X_1+0.18867X_2-3.04444E-003X_1X_2-9.90250E-003X_1^2-6.37037E-005X_2^2 (r=0.9321)$$

结合各主要因素的用量范围与 Design-Expert 8.0 软件所给出的，当 $X_1=68$ mg、 $X_2=59$ mg，即 HPMC K4M 用量为 68 mg，十六醇用量为 59 mg 时制备漂浮片。结果见图 4 和图 5。

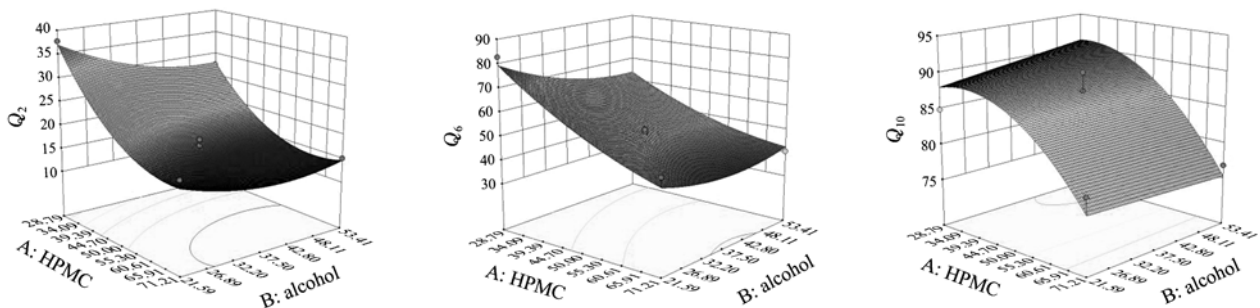


图 4 Q_2 、 Q_6 及 Q_{10} 对因素 X_1 和 X_2 的效应面图

Fig 4 Predicted response surface of Q_2 , Q_6 and Q_{10} as a function of factor X_1 and factor X_2

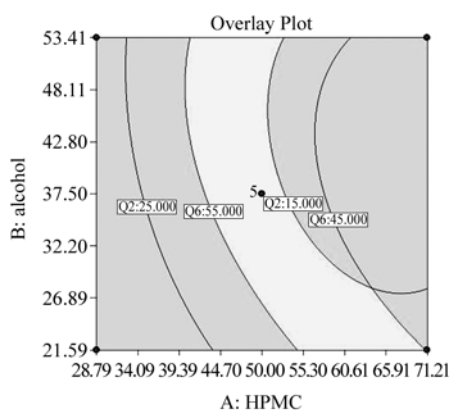


图5 处方优化的重叠等高线图

Fig 5 Overlay contour plot of optimized formulation

2.6 处方验证

根据处方优化结果,得漂浮片的具体处方为:阿魏酸钠 150mg、HPMC K4M 68 mg、十六醇 59 mg、NaHCO₃ 20 mg、MCC 20 mg、微粉硅胶 1.5 mg、硬脂酸镁 1.5 mg。制备 6 批漂浮片测定释放度,结果见表 3。制得片剂均能在 1 min 内起漂,续漂时间大于 10 h。

表3 优化处方验证结果(n=6)

Tab 3 The results of optimal formulation(n=6)

评价指标	预测值/%	实测值/%	起漂时间/min	续漂时间/h
Q ₂	16.20	19.04		
Q ₆	46.62	51.25	1±0.46	12±1.7
Q ₁₀	76.80	82.63		

按处方制备阿昔洛韦胃漂浮缓释片,以市售普通阿昔洛韦片剂作为参比,比较 2 个体外释放行为,测得 2 种剂型的体外释放度,结果见图 6。

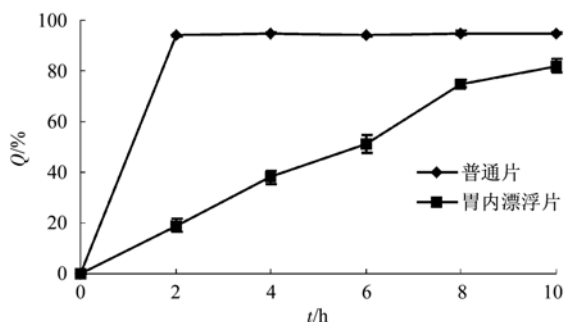


图6 素片与胃内漂浮片的体外释放比较(n=6)

Fig 6 In vitro drug release profiles from instant-release tablets and gastric-floating tablets(n=6)

2.7 释药机理研究

将优化的释放曲线按照零级动力学、一级动力学、Ritger-Peppas 方程、Higuchi 方程、Peppas 方程进行拟合。结果见表 4。

表4 漂浮片释放曲线的拟合结果

Tab 4 The fitting results of dissolution curve of the gastric floating tablets

模拟方程	拟合方程	r
Zero-order	$Q=7.171 4t+12.21$	0.997 3
First-order	$\ln(100-Q)=-0.652 1t+10.27$	0.993 5
Ritger-Peppas	$\ln Q=0.769 9\ln t+2.659 6(n=0.769 9)$	0.999 8
Higuchi	$Q=35.305t^{1/2}-27.728$	0.997 7
Hixson-Crowell	$(100-Q)^{1/3}=-0.253 1t+4.901 4$	0.984 2

由结果可知,漂浮片释放度曲线与 Ritger-Peppas 方程拟合相关性显著,根据 Ritger 总结出骨架剂中药物的释放机制: $Q=kt^n$, n 为释放参数。将 Ritger-Peppas 方程进行变换得 $\ln Q=\ln k+n\ln t$, $n=0.769 9$, 在 $0.45<n<0.89$ 范围内,说明阿魏酸钠漂浮片的释放更接近于非 Fickian 扩散,释放机制为扩散和骨架溶蚀二者的结合。因此推断药物释放的过程:在释药前段时间释药速率主要取决于易溶性药物在凝胶层内外的浓度差以及凝胶层的厚度,表现以扩散作用为主,到后段时间随着凝胶层的逐渐溶蚀,凝胶层内外浓度差逐渐减小,释药机制则表现以骨架溶蚀作用为主。

3 讨论

阿魏酸钠是极性较强的钠盐,不容易被小肠黏膜吸收,但其在胃中遇胃酸可转化成为显弱酸性的阿魏酸,较容易被胃黏膜吸收,如果能使其在胃中的停留时间延长,则能进一步增加药物的吸收,从而提高药物的生物利用度,因此将其制成胃内漂浮片。

胃内漂浮剂型是针对治疗胃肠道上端或有效吸收部位在胃肠道上端的药物而设计的,鉴于阿魏酸钠吸收部位特性,普通口服制剂在胃内停留时间有限,药物的生物利用度相对较低,吸收窗窄且有可饱和性,而由药物和亲水性凝胶骨架材料制成的胃内漂浮片^[6-7],遇胃液后外层凝胶膨胀,在表面形成一层凝胶屏障,药物从骨架中扩散和溶蚀骨架而释放,漂浮片在胃中驻留释放,对阿魏酸钠这种在胃内发挥作用的药物非常合适。

预实验分别选用 HPMC K4M、HPMC K15M 和 HPMC K100M 作为控释材料,结果释放度实验表明,HPMC K100M 和 HPMC K15M 控释能力均过强,使药物无法释放完全,因此选择黏性较小的 HPMC K4M 作亲水性凝胶骨架。

星点设计是在析因设计的基础上,加上星点及中心点而形成的实验设计,以非线性方程拟合

数学模型, 实现多目标的同步优化。该设计方法弥补均匀设计和正交设计的不足, 保证试验精度以及分析个因素之间的相互作用, 而且所需的试验组数相对较少, 可节省人力物力。根据本实验中拟合的数学模型和绘制的效应面图, 选择各因素较佳的处方, 所得漂浮片实际释放值与预测值的偏差较小, 预测结果良好。漂浮片在酸性环境下能够迅速起漂, 且持漂时间>10 h, 缓释作用较好, 其释放符合非 Fickian 扩散。

REFERENCES

- [1] MA D H, LAN M S. A control of sodium ferulate tablets for treatment of migraine [J]. Ningxia Medical Journal(宁夏医学杂志), 2011, 33(1): 1047-1048.
- [2] RUAN J S, HAN S, WANG X J, et al. Pharmacokinetic study of sodium ferulate gastric floating sustained-release tablets in

- Beagle dogs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(3): 246-249.
- [3] DENG J X, HU J H, LI F Q. Preparation and release characteristics *in vitro* of gastric floating sustained-release tablets of sodium ferulate [J]. Pharm Care Res(药学服务与研究), 2007, 7(5): 339-342.
- [4] WU X T, LIU L, HUO L R, et al. Optimized preparation of butoconazole nitrate sustained-release cream by central composite design and response surface method [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(13): 1337-1340.
- [5] HE J, FENG J F, PANG J Z, et al. Optimized preparation of silymarin-loaded solid lipid nanoparticles by central composite design and response surface method [J]. China J Pharm(中国医药工业杂志), 2005, 36(1): 18-21.
- [6] SHI X J, ZHOU J P. Current advances in gastro-retentive drug delivery system [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2010, 34(2): 55-59.
- [7] XIONG X F, HE S M, SHI S L. Progress in the study of the novel gastroretentive drug delivery system [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(11): 988-994.

收稿日期: 2012-04-12

茴三硫固体分散体的体内外评价

刘春晖, 林巧平, 山莽挺, 祁智, 许向阳* (江苏先声药物研究有限公司, 南京 210042)

摘要: 目的 采用热熔挤出技术制备茴三硫固体分散体, 用于提高其溶出度和口服生物利用度。方法 以水溶性聚合物 Plasdone S630 为载体, 用热熔挤出技术制备茴三硫固体分散体。采用差示扫描量热法和 X 射线粉末衍射法对固体分散体进行表征, 并评价其溶出度及犬体内药动学行为。结果 药物以无定形或分子状态存在于固体分散体中, 溶出速率明显高于参比制剂与物理混合物, 在 40 °C, 湿度 75% 加速 6 个月, 溶出曲线和固体分散体中茴三硫存在状态未发生变化。犬体内药动学研究结果表明, 茴三硫固体分散体的 C_{max} 和口服生物利用度是参比制剂的 1.66 倍和 1.57 倍。结论 采用热熔挤出技术制备的茴三硫固体分散体为热力学稳定体系, 能明显提高茴三硫的体外溶出度和口服生物利用度。

关键词: 茴三硫; 固体分散体; 热熔挤出; 溶出度; 生物利用度

中图分类号: R943; R917

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0047-06

In Vitro and *In Vivo* Evaluation of Anethole Trithione Solid Dispersions

LIU Chunhui, LIN Qiaoping, SHAN Mangting, QI Zhi, XU Xiangyang* (*Jiangsu Simcere Pharmaceutical Research Co.Ltd, Nanjing 210042, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To development anethole trithione(ATT) solid dispersion with high dissolution and bioavailability using hot-melt extrusion. **METHODS** Solid dispersion with carrier of Plasdone S630 was prepared by hot-melt extrusion and then characterized by differential scanning calorimetry(DSC), X-ray powder diffraction(XRPD), *in vitro* dissolution test, and *in vivo* bioavailability study. **RESULTS** ATT existed as amorphous or molecular state in solid state that could be proved by DSC and XRPD. The dissolution rate of ATT was significantly accelerated. The dissolution profile and the solid state properties of the product were maintained after storage at 40 °C, 75% RH for 6 months. The results of pharmacokinetics in beagles showed that the C_{max} and AUC of ATT solid dispersions were 1.66 times and 1.57 times high than reference preparation. **CONCLUSION**

基金项目: 国家科技重大专项课题(2011ZX09401-008)

作者简介: 刘春晖, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (025)85560000-1645 E-mail: liuchun@simcere.com *通信作者: 许向阳, 男, 博士, 高级工程师 Tel: (025)85560000-1810 E-mail: xuxiangyang@simcere.com