

甘草胃漂浮型控释片的药剂学初步研究*

★ 胡志方 郭慧玲 胡律江 (江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:研究甘草胃内漂浮型控释片的制备工艺及释放机理。方法:采用均匀设计优化处方,以羟丙基甲基纤维素、丙烯酸树脂Ⅳ号、聚维酮、微晶纤维素、硬脂酸为辅料,全粉末直接压片。结果:筛选出体外释放 8 小时、漂浮达 12 小时的甘草胃漂浮型控释片最佳处方,其释药速度符合零级动力学模型。结论:为制备甘草胃漂浮片提供依据。

关键词:甘草;胃漂浮片;控释;均匀设计

中图分类号:TQ 460.6 **文献标识码:**A

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。甘草是传统的中药,有“众药之王”之称。在中医界有“十方有九草”之说。甘草的植物化学成分十分复杂,其药用的有效成分为甘草酸和甘草黄酮类化合物以及水溶性浸出物等。其中甘草酸、甘草黄酮对胃溃疡等具有明显的药理作用^[1-3]。为发挥甘草在胃内作用的特点,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,通过甘草胃漂浮片的研制,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、漂浮状态及体外释放等试验筛选处方,确定工艺条件。

1 材料与仪器

芦丁对照品(卫生部中国药品生物制品检定所,批号 080-9303),95%乙醇(分析纯),市售药材甘草(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供),聚维酮(PVP-K30),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),硬脂酸(上海药用辅料厂)。

722 光栅分光光度计(四川仪表九厂),ZRC-8A 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂);TDP 型单冲压机(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 标准曲线的绘制 依据文献^[4],精密称取在 105℃干燥恒重的芦丁对照品 5.0 mg,用 80%乙醇溶解,摇匀,定容至 25 mL,使之成浓度为 0.2 mg/mL 的芦丁标准品溶液,再分别精密量取上述标准品溶液 0、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mL,分别置于 101 mL 比色管中,先加 80%乙醇 4 mL,5%NaNO₂ 溶液 0.3 mL,摇匀,放置 6 分钟;继加 10%的 Al(NO₃)₃ 溶液 0.3 mL,摇匀,放置 6 分钟;再加 NaOH 溶液(1.0 mol/L)4.0 mL;用 80%乙醇加至 10 mL 刻度,充分摇匀;40 分钟显色后,在 510 nm 处测定吸光度。以吸光度 A 对浓度进行回归分析,得回归方程为: $A = 0.0301 + 7.1022C$ ($r = 0.9996$)。

2.2 甘草浸膏粉的制备 参考《中国药典》2000 版一部^[5]甘草浸膏的制法,采用水提法进行提取。甘草水提法:称取甘草粗粉,分别取 10 倍、6 倍、6 倍药材量的水加热回流提取 3 次,提取时间分别为 3、1、1 小时,提取液分别抽滤,合并滤液,冷藏过夜,滤过,减压浓缩至稠膏,真空干燥即得甘草浸膏粉。测定甘草黄酮的含量。

2.3 甘草黄酮的含量测定 精密称取甘草浸膏粉 5.0 mg,用 80%乙醇 100 mL 索氏提取 10 次(3 小时左右),提取液转移至 100 mL 量瓶中,用 80%乙醇稀释至刻度,摇匀。再精密吸取 5 mL 提取液至 10 mL 比色管中。参照“2.1”项操作,显色 40 分钟后,在 510 nm 处测定吸收值,以芦丁作参照物计算甘草总黄酮的含量。

* 国家中医药管理局专项课题(No.04-05zp40)

2.4 甘草胃漂浮型控释片的制备 以丙烯酸树脂Ⅳ号、HPMC、PVP、微晶纤维素、硬脂酸为辅料,按表1处方准确称取主药和辅料,混合均匀,过100目筛,加入适量脂酸镁混匀,用直径为12 mm的冲头,采用粉末直接压片法压制成平弧片,经片剂四用测定仪测定硬度,硬度保持在3~4 kg,所制成品外观为光洁的淡棕色漂浮片。

2.5 胃漂浮型控释片的处方筛选 以PVP-K30、微晶纤维素、硬脂酸用量为考察因素,以漂浮型性能和体外释放度为评价指标进行处方筛选,按均匀设计 $U_5(5^3)$ 表设计试验见表1。

表1 甘草胃漂浮片的实验处方(为1000片的处方量) /g

处方	甘草浸膏粉	丙烯酸树脂Ⅳ	HPMC	PVP-K30	微晶纤维素	硬脂酸
1	50	280	50	10	15	15
2	50	280	50	20	25	10
3	50	280	50	30	10	5
4	50	280	50	40	20	0
5	50	280	50	50	30	20

2.6 体外漂浮性能考察 将片剂加入0.1 mol/L HCl液中,立即漂在水面并持续12小时以上,体积迅速膨胀为原体积2倍左右,外观完整。经片剂硬度测试比较,压力超过5 kg时不漂浮,压力在3~4 kg时漂浮性能较好。

2.7 释放度测定 参照《中国药典》2000年版,用转蓝法测定片剂体外释放度。实验条件:释放介质为0.1 mol/L HCl 900 mL,转速为50 r/min,温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,每隔1小时取一次样,每次取5 mL,同时补充释放介质5 mL。所取样液经0.8 μm 微孔滤膜过滤,滤液参照“2.1”项操作,显色40分钟后,用紫外分光光度计在510 nm处测定吸收度A,代入标准曲线计算每片在不同时间的累积释放量,实验结果见表2。

表2 不同处方甘草黄酮的累积释放率

处方	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
1	0.38	0.494	0.592	0.697	0.768	0.834	0.886	0.913
2	0.353	0.427	0.534	0.655	0.769	0.882	0.903	0.954
3	0.389	0.468	0.549	0.627	0.710	0.791	0.868	0.951
4	0.200	0.304	0.359	0.512	0.609	0.665	0.713	0.894
5	0.192	0.281	0.318	0.489	0.564	0.640	0.708	0.812

将累积释放百分率对时间按零级拟合($M_t/M_\infty - Kt$),得各处方拟合方程见表3,根据相关系数判

断其释放机制。

表3 各处方药物零级释放模型拟合方程表

处方	拟合方程	相关系数(r)
1	$M_t/M_\infty = 0.3269 + 0.0807t$	0.9768
2	$M_t/M_\infty = 0.2697 + 0.0922t$	0.9874
3	$M_t/M_\infty = 0.3079 + 0.0803t$	0.9999
4	$M_t/M_\infty = 0.1283 + 0.0874t$	0.9916
5	$M_t/M_\infty = 0.0979 + 0.0895t$	0.9939

3 讨论

(1)本实验压制片时,压力大小对片成型、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5 kg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12小时以上。片剂硬度的压力小于3 kg时,片剂成型性较差,片剂硬度压力大于5 kg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。

(2)释放度测定实验表明,处方3符合零级释放过程。本实验以丙烯酸树脂Ⅳ号、硬脂酸和HPMC为骨架,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。微晶纤维素为难溶性材料可使吸水速度减慢,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。释放度测定实验结果表明:处方3所制备的制剂无突释现象,3~6小时释药累积达50%~80%,符合中国药典释放度要求,8小时累积释药达90%以上,表明“漏药”现象得到控制。

参考文献

- [1]解朝霞,陈庆先.甘草的研究现状及展望[J].中国医药研究,2004,5(2):49
- [2]韩军.甘草的药理作用与临床应用价值[J].实用医药杂志,2003,23(8):630
- [3]贾国惠,贾世山.甘草中黄酮的药理作用研究进展[J].中国药学杂志,1998,33(9):513
- [4]孙秀梅,黄树明.甘草SBE法与WE法的成分比较[J].中国中药杂志,1999,24(9):542
- [5]国家药典委员会编.中华人民共和国药典[M].北京:化学工业出版社,2000

(收稿日期:2005-06-08)

专题征稿

《江西中医药》为中医药核心期刊,新设重点栏目《专题谈荟》,以专病列专题,论述该病的病因病机、诊疗方案及临床经验,要求观点、方法新,经验独到。专题有:小儿麻痹后遗症、红斑狼疮、类风湿性关节炎、慢性肾炎、哮喘、糖尿病、老年痴呆、高血压、中风、盆腔炎、萎缩性胃炎、癌症疼痛。欢迎广大中西医临床工作者不吝赐稿。