

中药胃漂浮型控释片辅料种类、配比与载药量的多元相关性研究*

★ 胡志方 郭慧玲 胡律江 (江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:根据流体动力学平衡系统原理,考察密度小于1的不同中药浸膏粉所制得的胃漂浮片辅料种类、配比与载药量对药物释放性能的多元相关性影响,建立数学表达式,为一系列应用中中药胃漂浮型控释片研究提供重要依据,具有参考价值。
方法:以已筛选出的密度小于1的不同中药浸膏粉采用粉末直接压片制备成各种胃漂浮片的优化处方,通过考察药物释放性能,采用均匀设计软件和SPSS软件进行多元逐步回归。结果:建立对指标因素影响的多元回归方程。结论:对常用高分子材料十八醇、丙烯酸树脂IV、微晶纤维素、硬脂酸、PVP-k30和HPMC为漂浮片载体,综合考察片剂的漂浮性能、药物释放性能和成型性等方面因素,最终建立密度小于1的中药浸膏粉所压制的胃漂浮型控释片的制剂辅料种类、配比与载药量的多元相关性回归方程式。

关键词:中药;胃漂浮片;控释;多元相关性

中图分类号:R 282.6 **文献标识码:**B

胃漂浮型控释片是根据流体动力学平衡系统原理,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,提高药物在胃及小肠上端的吸收率。通过对起漂时间、漂浮状态及体外药物释放度测定等试验筛选处方,确定工艺条件,使中药胃漂浮型控释片符合质量要求。本文针对密度小于1的不同中药浸膏粉采用粉末直接压片法通过均匀设计和正交设计已优选的辅料处方配比,进一步考察对药物释放性能的影响,采用均匀设计和SPSS软件进行多元逐步回归分析,建立各因素对药物释放性能影响的多元回归方程表达式。

1 中药干浸膏粉的制备

根据所选处方,按药典方法分别制备元胡、白芷干浸膏粉,复方罗布麻干浸膏粉,甘草干浸膏粉,丹参水提干浸膏粉,黄连、吴茱萸干浸膏粉等,以上浸膏粉均通过研磨粉碎,过100目筛并测定密度均小于1。

2 配方设计、实验内容与逐步回归分析

2.1 配方设计 将已筛选出的各类中药浸膏粉(密度均小于1)的胃漂浮片优化处方,采用粉末直接压片方法制备成各种胃漂浮型控释片,起漂时间均在13分钟内,且漂浮维持时间均大于10小时,配方设计组成如表1。

2.2 实验研究 按各处方配方选用均匀设计表进行药物释放性能考察,分别对3小时和10小时药物累积释放量进行测定分析,结果如表2。

表1 每100g胃漂浮片所含各种辅料量(g)

处方	十八醇	丙烯酸树脂IV	微晶纤维素	硬脂酸	PVP-k30	HPMC
元胡止痛漂浮片	0	52	0.6	22	10	0
复方罗布麻漂浮片	0	65	0.2	17	2	0
甘草漂浮片	0	56	2	1	6	10
左金漂浮片	10	20	0	0	5	40
丹参漂浮片	10	10	5	0	15	40

注:各处方中所含中药浸膏量=100g-辅料总量。

表2 各种胃漂浮片配方均匀设计药物释放测定结果

实验编号	十八醇 X ₁	丙烯酸树脂 X ₂	微晶纤维素 X ₃	硬脂酸 X ₄	聚维酮 PVP X ₅	羟甲基纤维素 HPMC X ₆	3h 初始药物释放 Y ₁ (%)	10h 药物释放 Y ₂ (%)
1	0	52	0.6	22	10	0	32	86
2	0	65	0.2	17	2	0	50	90
3	0	56	2	1	6	10	55	96
4	10	20	0	0	5	40	48	96
5	10	10	5	0	15	40	45	89
6	0	52	0.6	22	10	0	32	86
7	0	65	0.2	17	2	0	50	90
8	0	56	2	1	6	10	55	96
9	10	20	0	0	5	40	48	96
10	10	10	5	0	15	40	45	89
11	0	52	0.6	22	10	0	32	86
12	0	65	0.2	17	2	0	50	90
13	0	56	2	1	6	10	55	96

注:各处方药物释放考察的主要指标成分分别为:元胡止痛漂浮片为延胡索乙素,复方罗布麻漂浮片为黄酮类化合物,甘草漂浮片为甘草黄酮,左金漂浮片为盐酸小檗碱,丹参漂浮片为丹参素。

2.3 单指标逐步回归法分析 以3h药物释放百分

* * 国家中医药管理局立项资助课题(No.04-05ZP40)

率为考察指标,经多元回归分析,得回归方程为: $y_1 = 9.36 + 2.46X_1 + 0.837X_2 - 0.899X_4$,标准回归方程为: $Y_1 = 1.37X_1 + 2.07X_2 - 1.05X_4$,复相关系数 $R = 0.9774$, F 值 = 64.10, $F_{(0.05,3,9)} = 3.863$,显著性水平 $\alpha = 0.05$,结果表明影响 3h 药物释放的主要因素是 X_1X_2 即十八醇和丙烯酸树脂用量,硬脂酸对药物的初始释放也有一定影响。

以 10h 药物释放百分率为考察指标,经多元回归分析,得回归方程为: $y_2 = 98.5 - 0.363X_4 - 0.539X_5$,标准回归方程为: $Y_2 = -0.873X_4 - 0.576X_5$,复相关系数 $R = 0.9645$, F 值 = 66.62, $F_{(0.05,2,10)} = 4.103$,显著性水平 $\alpha = 0.05$,结果表明影响药物释放完全的主要因素是 X_4X_5 即硬脂酸和 PVP 用量。

2.3 多指标双重筛选逐步回归法分析 对指标 Y_1, Y_2 经双重筛选逐步回归法分析,对指标 Y_1 建立回归方程为: $Y_1 = 9.36 + 2.46X_1 + 0.837X_2 - 0.899X_4$,标准回归方程为: $Y_1 = 1.37X_1 + 2.07X_2 - 1.05X_4$,复相关系数 $R = 0.9774$, F 值 = 64.10, $F_{(0.05,3,9)} = 3.863$,显著性水平 $\alpha = 0.05$,与逐步回归法对 Y_1 分析结果相符。

经双重筛选逐步回归法分析,对指标 Y_2 建立回归方程为: $Y_2 = 80.0 + 0.817X_1 + 0.289X_2 - 0.450X_4$,标准回归方程为: $Y_2 = 0.937X_1 + 1.47X_2 - 1.08X_4$,复相关系数 $R = 0.9431$, F 值 = 24.14, $F_{(0.05,3,9)} = 3.863$,显著性水平 $\alpha = 0.05$,结果表明与逐步回归法略有偏差,影响药物释放完全的主要因素是 X_1X_2 即十八醇和丙烯酸树脂用量,硬脂酸对药物的完全释放也有一定影响。

2.4 综合比较分析 比较以上两种分析结果,采用已知的常用高分子材料十八醇、丙烯酸树脂 IV、微晶纤维素、硬脂酸、PVP-k30 和 HPMC 为漂浮片辅料,对药物释放性能影响的多元相关性数学表达式为: $Y_1 = 9.36 + 2.46X_1 + 0.837X_2 - 0.899X_4$, $Y_2 = 80.0 + 0.817X_1 + 0.289X_2 - 0.450X_4$ 。

3 讨论

胃内漂浮型控释片为一种口服新型制剂,是一

种较理想的给药系统,其关键必须在胃内维持长时间零级动力学过程释药,且释放的药物能被胃肠道有效吸收,从而获得较长时间的、最佳的、恒定的血药浓度。

由于胃内漂浮型控释片含有多种亲水性高分子材料,与体温接触胃液后,表面水化成凝胶,而使体积膨胀。此时片剂的重量小于胃液的浮力,使药片漂浮于胃液之上,得以延长胃内滞留时间。本项目研究通过对已知的现有辅料如:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、十八醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、丙烯酸树脂 IV、微晶纤维素、硬脂酸等和密度小于 1 的中药浸膏药压制成片剂,探讨辅料类型与辅料量配比对中药胃漂浮片的漂浮性能、漂浮时间以及体外药物释放度的影响,考察在 3 小时左右是否能释放一定量有效成分,以满足迅速建立有效浓度,而又不出现突释现象;考察在 10 小时左右是否能使有效成分释放完全,控制“漏药”现象,根据实验结果采用均匀设计和 SPSS 软件进行数据处理,获得常用辅料种类、配比与载药量对药物释放影响的多元相关性数学表达式。利用这一数学表达式,可为一系列应用中中药胃漂浮型控释片研究提供重要依据,具有参考价值。

参考文献

- [1] 中华人民共和国药典(一部、二部)[S]. 北京:化学工业出版社, 2005
- [2] 陈平雁,黄析明主编. SPSS10.0 统计软件应用教程[S]. 北京:人民军医出版社,2003
- [3] 周仁郁主编. SPSS13.0 统计软件[S]. 西南交通大学出版社, 2005:81~120
- [4] 胡志方,郭慧玲,胡律江. 甘草胃漂浮型控释片的药剂学初步研究[J]. 江西中医学院学报,2005,17(4):34~35
- [5] 胡志方,朱卫丰,喻伟华. 复方罗布麻胃漂浮控释片体外释放度实验研究[J]. 江西中医学院学报,1996,7(4):19~20
- [6] 胡志方,朱卫丰,郭慧玲,等. 复方罗布麻胃漂浮控释片质量控制探讨[J]. 中成药,1997,19(3):11~13
- [7] 胡志方,朱卫丰,郭慧玲. 元胡止痛胃漂浮型控释片初步研究[J]. 中成药,2002,24(8):573~575
- [8] 柯瑜,郭慧玲,胡志方. 胃内滞留漂浮型制剂的研究概况[J]. 中国医药指南,2005,13(4):365~368

(收稿日期:2006--)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !