

# 胃幽康胃漂浮片的制备及其体外释药特性研究<sup>△</sup>

杨晨<sup>1\*</sup>, 杨志洁<sup>1</sup>, 邱余新<sup>1</sup>, 蔡宝昌<sup>2</sup>, 李伟东<sup>2</sup>(1. 溧阳市中医院药剂科, 江苏溧阳 213300; 2. 南京中医药大学药学院, 南京 210023)

中图分类号 R943.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4409-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.29

**摘要** 目的: 制备胃幽康胃漂浮片并考察其体外释药特性。方法: 以羟丙基甲基纤维素K15M(HPMC-K15M, 骨架材料)、十八醇(低密度助漂剂)、碳酸氢钠(发泡剂)、聚乙烯吡咯烷酮K30(PVP-K30, 释放调节剂)、硬脂酸镁(润滑剂)为辅料, 采用全粉末压片法制备胃幽康胃漂浮片。以小檗碱2、4、8 h的累积释放度( $Y_{2h}$ 、 $Y_{4h}$ 、 $Y_{8h}$ )为指标, 起飘时间( $T_1$ )和持续漂浮时间( $T_2$ )为辅助指标, 采用正交试验对HPMC-K15M、十八醇、PVP-K30用量进行优选, 并进行验证。以释放模型拟合法、Peppas方程拟合法考察所制制剂中主要臣药黄连、延胡索、黄芩和甘草中有效成分小檗碱、延胡索乙素、黄芩苷和甘草酸的释药规律; 并以相似因子( $f_2$ )法考察4种有效成分的释药相似性。结果: 最优处方为HPMC-K15M 40 g、十八醇14 g、PVP-K30 2 g(200片量)。所制制剂中小檗碱 $Y_{2h}$ 、 $Y_{4h}$ 、 $Y_{8h}$ 分别为31.94%、55.88%、93.34%(RSD为1.2%、1.5%、1.5%,  $n=3$ ),  $T_1$ 、 $T_2$ 分别在1 min和13 h左右; 4种成分释药特性均符合Higuchi模型; 均为扩散协同骨架溶蚀作用;  $f_2$ 均大于80, 各成分均均衡释放。结论: 成功制得起飘时间快、持飘时间长, 且具有缓释和多成分均衡释药特性的胃幽康胃漂浮片。

**关键词** 胃漂浮片; 小檗碱; 延胡索乙素; 黄芩苷; 甘草酸

## Study on Preparation and Releasing Characteristics *in vitro* of Weiyoukang Intra-gastric Floating Tablet

YANG Chen<sup>1</sup>, YANG Zhi-jie<sup>1</sup>, QIU Yu-xin<sup>1</sup>, CAI Bao-chang<sup>2</sup>, LI Wei-dong<sup>2</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Liyang Hospital of TCM, Jiangsu Liyang 213300, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Weiyoukang intra-gastric floating tablet, and to investigate *in vitro* releasing characteristics of it. METHODS: Weiyoukang intra-gastric floating tablet was prepared by full powder compression method using HPMC-K15M (framework material), octadecanol (low density bleaching promoter), sodium bicarbonate (foaming agent), PVP-K30 (release regulator) and magnesium stearate (lubricant) as excipients. The amounts of HPMC-K15M, octadecanol and PVP-K30 were optimized by orthogonal test and validated with 2 h, 4 h and 8 h accumulative release rate of berberine ( $Y_{2h}$ ,  $Y_{4h}$ ,  $Y_{8h}$ ) as index, start time ( $T_1$ ) and duration ( $T_2$ ) of floating as adjunctive index. The releasing regularity of berberine, tetrahydropalmatine, baicalin and glycyrrhizic acid in *Coptis chinensis*, *Corydalis vanhus*, *Scatellaria baicalensis* and *Glycyrrhiza uralensis* were measured by release model fitting method and Peppas equation fitting method. Similar factor ( $f_2$ ) method was used to investigate the similarity of 4 components. RESULTS: The optimized formulation was as follows as HPMC-K15M 40 g, octadecanol 14 g, PVP-K30 2 g for 200 tablets.  $Y_{2h}$ ,  $Y_{4h}$  and  $Y_{8h}$  of berberine of preparations were 31.94%, 55.88%, 93.34% (RSDs were 1.2%, 1.5% and 1.5%,  $n=3$ ), respectively.  $T_1$  and  $T_2$  were about 1 min and 13 h. The drug release of four ingredients all fitted Higuchi models, and were synergistic action of diffusion and matrix erode. The  $f_2$  were all more than 80, indicating that the release of four ingredients were similar. CONCLUSIONS: Weiyoukang intra-gastric floating tablet is prepared successfully, showing fast onset, long floating, sustained-release and balanced release of multiple indigents.

**KEYWORDS** Intra-gastric floating tablet; Berberine; Tetrahydropalmatine; Baicalin; Glycyrrhizic acid

胃幽康胃漂浮片的处方来源于名老中医经验方, 由党参、黄连、黄芩、延胡索、甘草、黄芪和丹参等中药组成, 具有健脾益气、清热解毒、活血化痰的功效, 主治胃痛痞满等证, 以及慢性胃炎见上述症状者。本处方作为医院制剂协定处方, 以汤剂和颗粒剂两种剂型在临床使用十多年, 总有效率在90%以上。但汤剂临时煎煮不便, 而颗粒剂也存在日服次数多(4次)和单次服用剂量大(10 g)等缺点, 且汤剂和颗粒剂这两种普通剂型在胃部停留时间短, 不利于本处方在胃部发挥其杀灭幽门螺旋杆菌(HP)、抗溃疡、保护胃黏膜和抑制胃酸分泌等药理活性。由于本品所治疾病为慢性疾病, 需要长期服药, 为了降低给药次数、提高患者服药顺应性、延长药物在胃部停留时间从而提高临床疗效, 笔者拟将该处方研制成胃幽康胃漂浮

片, 并对其体外药物缓释特性和体外漂浮性能进行评价。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

RC610型智能药物溶出仪(天津医疗器械研究所); MJ-500型电子天平(精度: 1 mg, 日本Chyo公司); Libror AEL型电子天平(精度: 0.01 mg, 瑞典Shimadzu公司); DP-30D型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司); PYS-20型片剂硬度计(上海黄海药检仪器有限公司); Waters 515型高效液相色谱(HPLC)仪(美国Waters公司)。

#### 1.2 药材与试剂

羟丙基甲基纤维素K15M(HPMC-K15M, 批号: RC02012-N07)、HPMC-K4M(批号: RG13011N08)购自上海卡乐康包衣技术有限公司; 十八醇、聚乙烯吡咯烷酮K30(PVP-K30)、碳酸氢钠(国药集团化学试剂有限公司); 硬脂酸镁、微粉硅胶(上海化学试剂公司)。所有药材均购自安徽省亳州市药材总

<sup>△</sup>基金项目: 常州市卫生局科技项目(No. WZ201228)

\*主管中药师。研究方向: 中药制剂。电话: 0519-87265993。E-mail: 76063341@qq.com

公司中药分公司,经南京中医药大学中药鉴定教研室吴德康教授鉴定均符合2010年版《中国药典》(一部)标准。

## 2 方法与结果

### 2.1 复方提取精制物的制备

取黄连和延胡索加70%乙醇回流提取2次,第1次10倍量2h,第2次8倍量1h。合并2次醇提液,减压回收乙醇,浓缩至0.5g(生药)/ml。另取党参、黄芩和甘草等10味药材,加水煎煮2次,第1次加水11倍量1.5h,第2次加水9倍量1h。合并水提液,减压浓缩至0.5g(生药)/ml。将乙醇提取浓缩液和水提浓缩液分别采用AB-8大孔树脂吸附法精制,70%乙醇洗脱有效成分,收集洗脱液,减压回收乙醇,真空干燥,即得胃幽康提取精制物。

### 2.2 制剂处方设计

本品原剂型为颗粒剂,单日处方剂量为(按药材计)92g,是由处方中药材经水提、减压浓缩和喷雾干燥得到的浸膏加适量辅料制备。由于未采用分离纯化工艺,剂量较大,每日需口服4次,每次10g。经过提取分离后,本制剂的单日口服剂量(按复方提取精制物计)为4.5g左右。基于胃漂浮片需要加入大量胃漂浮材料以保证漂浮性能,因此本制剂拟设计成每日口服3次,每次5片的胃漂浮片。为了保证胃漂浮片能达到有效血药浓度,本制剂的药材处方日服剂量与原颗粒日服剂量相同;由于胃漂浮片具有缓释效果,所以将服药次数由4次降低到3次。胃幽康胃漂浮片中每片含复方提取精制物0.3g,辅料用量控制在0.3g,片质量控制在0.6g左右。

### 2.3 体外释放度和漂浮性能测定

2.3.1 体外释放度测定 采用2010年版《中国药典》(二部)附录中释放度测定第一法——转篮法<sup>[1]</sup>。溶出介质为脱气的人工胃液900ml,温度(37±0.5)℃。取胃幽康胃漂浮片6片,精密称定,投入6个干燥的转篮内,调节转篮转速为100r/min,待其平稳后,将转篮降入恒温的溶出杯中,自样品接触溶出介质起立即计时,至规定时间后直接取样3ml(每次取样后补充新鲜介质3ml),用0.22μm微孔滤膜滤过。取滤液采用HPLC法分别测定小檗碱、黄芩苷、甘草酸、延胡索乙素含量,计算累积释放度。

2.3.2 体外漂浮性能测定 通过起漂时间( $T_1$ )和持续漂浮时间( $T_2$ )评价制剂的漂浮性能。采用2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定法第二法——浆法<sup>[1]</sup>装置,转速为50r/min,介质为脱气的0.1mol/L盐酸溶液900ml,温度为(37±0.5)℃。投入胃幽康胃漂浮片6片,立即计时,记录各片上浮到液面所需的时间( $T_1$ )和再次下沉所需的时间( $T_2$ )。

### 2.4 正交试验优选辅料用量

要满足中药复方胃漂浮片快速起漂、长时间漂浮和缓释3个条件,需多种药用辅料协同作用。前期试验优选出了胃幽康胃漂浮片的辅料为HPMC-K15M(水凝胶骨架材料)、十八醇(低密度助漂剂)、碳酸氢钠(发泡剂)、PVP-K30(释放调节剂)和硬脂酸镁(润滑剂)。笔者以对制剂漂浮和释药性能具有重要影响的HPMC-K15M(A)、十八醇(B)、碳酸氢钠(C)3种辅料用量为考察因素(D为空白对照),设计 $L_9(3^4)$ 正交试验,每个处方200片,另含有药物浸膏粉60g、PVP-K302g、硬脂酸镁1g,采用全粉末压片。因素与水平见表1。

本制剂临床主治为HP感染相关性慢性胃病,其药效物质基础主要来源于黄连生物碱,其代表性成分为小檗碱<sup>[2]</sup>,因此,拟选择小檗碱在2、4、8h的累积释放度( $Y_{2h}$ 、 $Y_{4h}$ 、 $Y_{8h}$ )为考察指标。此外,体外漂浮性能( $T_1$ 应小于3min, $T_2$ 应大于8h)也是本制剂的重要特性,但体外漂浮性能指标不易量化,因此仅作参考

表1 因素与水平(g)

Tab 1 Factors and levels(g)

水平	因素		
	A	B	C
1	28	14	6
2	34	12	4
3	40	10	2

为参考指标。根据“2.3.1”项下方法测定所制片剂中小檗碱的 $Y_{2h}$ 、 $Y_{4h}$ 、 $Y_{8h}$ ,以2h释放30%(评价是否能快速起效和是否突释)、4h释放55%(评价是否具缓释性)和8h释放90%以上(评价生物利用度是否符合要求)为基准,以X值(计算公式如下)为综合评价指标。X值越小说明释放越接近设计目标,通常 $X < 0.2$ 即可<sup>[3]</sup>。正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

$$X = \frac{Y_{2h} - 30\%}{30\%} + \frac{Y_{4h} - 55\%}{55\%} + \frac{Y_{8h} - 90\%}{90\%} \times K \quad (\text{当 } Y_{8h} \geq 90\%, K=0; \text{当 } Y_{8h} < 90\%, K=1)$$

表2 正交试验设计及结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

编号	A	B	C	D(空白)	$T_1$ ,min	$T_2$ ,h	$Y_{2h}$ ,%	$Y_{4h}$ ,%	$Y_{8h}$ ,%	X
1	1	1	1	1	2.5	8.5	41.78	63.71	94.08	0.551
2	1	2	2	2	4.1	9.1	44.01	67.15	95.32	0.688
3	1	3	3	3	6.8	7.3	49.64	72.32	99.15	0.970
4	2	1	2	3	3.4	9.5	34.27	58.94	91.26	0.214
5	2	2	3	1	5.2	10.8	37.01	60.58	94.82	0.335
6	2	3	1	2	2.7	8.6	39.34	62.03	95.16	0.439
7	3	1	3	2	4.3	15.5	27.65	49.74	86.52	0.213
8	3	2	1	3	1.2	13.8	30.75	56.19	92.26	0.047
9	3	3	2	1	2.7	12.6	34.62	59.53	94.17	0.236
$I_j$	2.209	0.978	1.037	1.122						
$II_j$	0.988	1.070	1.138	1.340						
$III_j$	0.496	1.645	1.518	1.231						
R	1.713	0.667	0.481	0.218						

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F	P
A	0.519	2	0.259	65.47	<0.05
B	0.087	2	0.044	11.00	
C	0.043	2	0.021	5.41	
误差(D)	0.008	2	0.004		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

方差分析结果表明,因素B和C对小檗碱体外累积释放度的影响不显著,而因素A对小檗碱体外累积释放度的影响具有统计学意义( $P < 0.05$ )。直观分析结果表明,最优工艺条件为 $A_3B_1C_1$ ,即HPMC-K15M 40g、十八醇14g、碳酸氢钠6g(200片量,片质量约0.6g)。制剂成型工艺为:取药物浸膏粉、HPMC-K15M、十八醇、碳酸氢钠和PVP-K30混匀,加入硬脂酸镁,全粉末压片(0.615g/片)即得。

### 2.5 验证试验

按上述优选处方进行3批放大试验(放大10倍,每批2000片)。结果显示,3批制剂(批号:20140518、20140519、20140520)的 $T_1$ 均小于3min、 $T_2$ 均大于8h,符合设计要求;2、4、8h的平均累积释放度分别为31.94%、55.88%、93.34%,RSD分别为1.2%、1.5%、1.5%( $n=3$ ),表明工艺稳定,结果见表4。

### 2.6 多成分体外药物释放度研究

本制剂中黄连、延胡索、黄芩和甘草是主要臣药,现代研

表4 验证试验结果

Tab 4 Results of verification test

批号	$T_1, \text{min}$	$T_2, \text{h}$	$Y_{23}, \%$	$Y_{43}, \%$	$Y_{83}, \%$
20140518	1.16	12.9	32.35	56.82	94.46
20140519	1.03	13.8	31.91	55.68	93.82
20140520	1.08	13.1	31.57	55.13	91.75

究表明,其具有明确的杀灭HP和保护胃黏膜等药理作用<sup>[4-5]</sup>,因此选择其代表性活性成分小檗碱、延胡索乙素、黄芩苷和甘草酸评价所制制剂的体外释药规律。按“2.3.1”项下方法测定释放度。所制制剂中各有效成分体外释药具有明显的缓释特性,结果见表5。

表5 4种有效成分不同时间的体外累积释放度

Tab 5 Cumulative release rate of four active ingredients at different time

溶出时间, h	体外累积释放度, %			
	小檗碱	延胡索乙素	黄芩苷	甘草酸
0.5	10.58	10.17	9.55	9.41
1	19.86	18.23	17.64	17.07
2	32.47	30.53	29.06	28.84
4	57.53	55.29	54.38	53.59
6	78.37	77.02	75.31	72.81
8	94.19	92.45	91.62	89.76

### 2.7 体外多成分释药规律研究

2.7.1 释放模型拟合 将小檗碱、延胡索乙素、黄芩苷和甘草酸的体外释放百分率( $F$ )和时间( $t$ )分别按Higuchi方程、零级释放模型和一级释放模型进行拟合,求出释放方程,以相关系数 $r$ 最大者为最优释放模型。所制制剂中小檗碱等4种指标成分的释放规律均以Higuchi释放模型为最佳拟合模型,结果见表6。

表6 4种有效成分的释药模型拟合结果

Tab 6 Fitting results of release kinetic modeling for four active ingredients

释放模型	Higuchi释放模型		零级释放模型		一级释放模型	
	$F_t = at^{1/2} + b$	$r$	$F_t = at + b$	$r$	$\lg(F_t - F_\infty) = at + b$	$r$
小檗碱	$F_t = 39.951t^{1/2} - 20.409$	0.997 5	$F_t = 12.734t$	0.979 7	$\lg(F_t - F_\infty) = -0.2241t + 2.353 1$	0.922 8
延胡索乙素	$F_t = 39.595t^{1/2} - 21.345$	0.996 2	$F_t = 12.431t$	0.984 6	$\lg(F_t - F_\infty) = -0.206 4 + 2.321 8$	0.929 8
黄芩苷	$F_t = 39.354t^{1/2} - 21.948$	0.995 7	$F_t = 12.230t$	0.987 5	$\lg(F_t - F_\infty) = -0.197 9 + 2.309 0$	0.930 0
甘草酸	$F_t = 39.374t^{1/2} - 21.263$	0.996 1	$F_t = 11.948 0t$	0.987 2	$\lg(F_t - F_\infty) = -0.182 1 + 2.771 0$	0.935 6

2.7.2 释药机制 采用Peppas方程 $F_t/F_\infty < kt^n$ [或 $\lg(F_t/F_\infty) = n \lg t + \lg k$ ]探讨释药机制。式中 $F_t/F_\infty$ 是 $t$ 时刻的累积释放百分率, $k$ 为骨架结构的几何特征常数, $n$ 为释放参数。当 $0.45 \leq n < 0.89$ 时,药物释放机制为非Fick's扩散,即扩散与骨架溶蚀协同作用;当 $n < 0.45$ 时,药物释放机制为Fick's扩散;当 $n \geq 0.89$ 时,药物释放机制为骨架溶蚀作用<sup>[6]</sup>。胃幽康胃漂浮片中小檗碱等4种指标成分的释放机制均为扩散协同骨架溶蚀作用,结果见表7。

表7 4种有效成分的释药机制

Tab 7 Release mechanism of four active ingredients

成分	各成分释放Peppas方程	$r$	$n$	释放机制
小檗碱	$\lg(F_t/F_\infty) = 0.786 6 \lg t + 1.277 7$	0.999 3	0.786 6	扩散和骨架溶蚀协同机制
延胡索乙素	$\lg(F_t/F_\infty) = 0.802 1 \lg t + 1.252 8$	0.999 7	0.802 1	扩散和骨架溶蚀协同机制
黄芩苷	$\lg(F_t/F_\infty) = 0.818 7 \lg t + 1.232 5$	0.999 5	0.818 7	扩散和骨架溶蚀协同机制
甘草酸	$\lg(F_t/F_\infty) = 0.817 0 \lg t + 1.224 1$	0.999 7	0.817 0	扩散和骨架溶蚀协同机制

### 2.8 4种成分释药曲线相似性评价

采用Kok. K.P提出的相似因子( $f_2$ )法<sup>[6]</sup>分别判断两条释药曲线的相似性。下列公式中 $X_n$ 和 $X_n'$ 分别表示两条释放曲线在

同一时间的累积释放百分率。如果 $f_2$ 大于50,则认为两条曲线是相似的。

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (X_n - X_n')^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\}$$

结果表明,所制制剂中小檗碱等4种指标成分的体外释放曲线两两比较 $f_2$ 均大于80,说明各成分均衡释放,释放相似性结果见表8。

表8 4种有效成分体外释药曲线的相似因子

Tab 8  $f_2$  of in vitro cumulative release curve of four active ingredients

体外释药曲线	延胡索乙素	黄芩苷	甘草酸
小檗碱	95.91	91.40	86.54
延胡索乙素		99.88	92.99
黄芩苷			97.17

## 3 讨论

中药复方胃内漂浮给药系统是根据流体动力学平衡原理制备的口服后可长期漂浮在胃液之上的一种特殊缓释制剂,是当前中药新剂型研究的热点和难点之一<sup>[7-10]</sup>。笔者将治疗HP感染相关性慢性胃炎的临床有效方制剂“胃幽康颗粒”研制成胃漂浮片,对提高胃幽康的临床疗效、促进中药新型给药系统的研究具有重要意义。研制的胃幽康胃漂浮片达到了设计要求,其体外漂浮性能良好,可快速起漂(起漂时间在3 min以内)和长时间漂浮(持续漂浮时间大于8 h)。体外释放度研究显示,本制剂具有良好的缓释特性:各成分能在2 h释放30%左右,提示本制剂可保证快速起效且无突释现象;4 h释放55%左右,提示本制剂具有缓释特性;8 h释放90%以上,提示本制剂的生物利用度可符合要求。此外,各成分的释放模型均以Higuchi方程为最佳拟合模型,释放机制均为扩散协同骨架溶蚀作用,以上结果说明胃幽康胃漂浮片的剂型选择与制备工艺是科学合理的。在此基础上,笔者将进一步开展胃幽康胃漂浮片的药动学及临床应用等研究,并探讨体外释药曲线与体内药动学的相关性,为临床应用提供参考。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录85, 87.
- [2] 吴静, 王克霞, 李朝品, 等. 黄连与盐酸小檗碱对幽门螺杆菌的体外抗菌活性[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(2): 37.
- [3] 崔福德. 药剂学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 422.
- [4] 刘文, 王群, 宋信莉, 等. 戊己胃漂浮缓释片多组分体外释放行为研究[J]. 中成药, 2013, 35(11): 2394.
- [5] 岳红坤, 常明, 游雅, 等. 盐酸小檗碱胃漂浮片的研制[J]. 河北科技大学学报, 2011, 32(1): 69.
- [6] 杨立平, 邓桂明, 欧阳荣. 乌胃胃漂浮片的制备及体外释放研究[J]. 中南药学, 2010, 8(7): 493.
- [7] 张伟, 宋洪涛, 张倩. 指纹图谱评价雷公藤胃漂浮缓释制剂的体外释放度研究[J]. 中草药, 2010, 41(3): 376.
- [8] 陈飞, 张悦, 刘强, 等. 星点设计法优化盐酸小檗碱树脂复合胃黏附给药系统的研究[J]. 药学报, 2008, 43(9): 963.
- [9] 沈红, 朱玲英, 李步阳, 等. 费氏七味胃阴胃漂浮缓释片的制备及体外释放度研究[J]. 中成药, 2012, 34(7): 1263.
- [10] 张伟, 宋洪涛, 张秋萍. 雷公藤胃漂浮缓释微丸的制备[J]. 中国药房, 2010, 21(47): 4444.

(收稿日期: 2015-03-30 修回日期: 2015-05-08)

(编辑: 林 静)