

# 复方阿魏酸钠/天麻素缓速释双层片的处方优化

胡静波<sup>1,2\*</sup>, 胡晓<sup>1,3</sup>, 苏卫<sup>1,2</sup>, 董少华<sup>1,3</sup>, 陈鹰<sup>1#</sup>(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)

中图分类号 R283;R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)23-2148-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.23.13

**摘要** 目的:优化复方阿魏酸钠/天麻素缓速释双层片的处方。方法:以累积释放度为指标,以填充剂用量、崩解剂用量和片剂硬度为考察因素,采用正交试验优化速释层处方;以阿魏酸钠和天麻素在1、4、8、12 h的累积释放度为指标,以羟丙基甲基纤维素(HPMC K15M)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)的用量为考察因素,采用星点设计-效应面法优化缓释层处方。结果:速释层处方为填充剂40 mg(微晶纤维素:预胶化淀粉=1:1, *m/m*),崩解剂(交联聚维酮)10 mg,阿魏酸钠25 mg,天麻素25 mg,硬脂酸镁1 mg,压片硬度为5 kg/cm<sup>2</sup>;缓释层处方为阿魏酸钠50 mg,天麻素50 mg,HPMC K15M 47 mg,CMC-Na 13.8 mg,微晶纤维素 38.2 mg,微粉硅胶1 mg,硬脂酸镁1 mg。结论:所选处方合理、可行,可制备出合格的复方阿魏酸钠/天麻素缓速释双层片。

**关键词** 阿魏酸钠;天麻素;双层片;制备;星点设计-效应面法;正交设计

## Preparation of Compound Sodium Ferulate-gastrodin Quick-release Double-layer Tablets

HU Jing-bo<sup>1,2</sup>, HU Xiao<sup>1,3</sup>, SU Wei<sup>1,2</sup>, DONG Shao-hua<sup>1,3</sup>, CHEN Ying<sup>1</sup>(1. Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China; 2. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize Compound sodium ferulate/gastrodin quick-release double-layer tablets. METHODS: The formulation of quick-release layer was optimized by orthogonal design with accumulative release rate as index using the amount and solidity of filler and disintegrating agent as factors; the formulation of sustained-release layer was optimized by central composite design-response surface methodology with accumulative release rate of ferulaic acid and gastrodin within 1, 4, 8 and 12 h as index using the amounts of HPMC K15M and CMC-Na as factors. RESULTS: The formulation of quick-release layer was as follows: filler 40 mg as (MCC; pregelatinized starch=1:1, *m/m*), PVPP 10 mg as disintegrating agent, sodium ferulate 25 mg, gastrodin 25 mg, magnesium stearate 1 mg; solidity of tableting 5 kg/cm<sup>2</sup>; that of sustained-release layer was as follows: Sodium ferulate 50 mg, gastrodin 50 mg, HPMC K15M 47 mg, CMC-Na 13.8 mg, MCC 38.2 mg, silica gel 1 mg, magnesium stearate 1 mg. CONCLUSIONS: Optimized formulation is reasonable and feasible, and Compound sodium ferulate/gastrodin quick-release double-layer tablets can be prepared.

**KEY WORDS** Sodium ferulate; Gastrodin; Double-layer tablets; Preparation; Central composite design-response surface methodology; Orthogonal design

天麻与川芎为传统配伍“药对”,天麻素与阿魏酸分别是天麻与川芎<sup>[1]</sup>中的主要药效成分。天麻素具有增加脑血流量,保护神经细胞的功能,临床用于治疗神经衰弱、血管神经性头痛、神经衰弱综合征和恢复脑功能等<sup>[2]</sup>;阿魏酸钠为阿魏酸的钠盐,临床上用于闭塞性血管疾病、脑血栓形成、冠心病等血管性疾病的辅助治疗<sup>[3]</sup>。目前,已有研究者将川芎与天麻合用制成天舒胶囊,用于治疗血管神经性头痛、偏头痛等疾病<sup>[4]</sup>,由

此笔者得到启发,将两药的活性提取物进行配伍,制成复方制剂,即复方阿魏酸钠/天麻素缓速释双层片,用于偏头痛及血管性头痛疾病的治疗。

缓速释双层片在快速起效的同时还能起到长效作用,避免频繁给药所致血药浓度波动大,且可保持血药浓度相对稳定,使药物更好地发挥作用;同时减少患者服药次数,增加患者的顺应性。本研究将羟丙基甲基纤维素(HPMC)与羧甲基

- 艺及其抗氧化活性研究[J].食品科学,2011,32(20):79.  
[8] 徐卫东,王佩香,欧阳臻,等.响应曲面法优化桑枝多糖提取工艺[J].中国药房,2011,22(43):4 064.  
[9] Qiao DL, Hu B, Gan D, et al. Extraction optimized by us-

- ing responsesurface methodology, purification and preliminary characterization of polysaccharides from *Hyriopsis cumingii*[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2009, 76 (3) : 422.

- [10] 李妍,魏建,许旭东,等.苯酚-硫酸法定量测定桔梗多糖的研究[J].时珍国医国药,2009,20(1):5.

(收稿日期:2012-07-01 修回日期:2012-09-10)

\* 硕士研究生。研究方向:口服给药系统。电话:027-87649309。E-mail:839030715@qq.com

# 通信作者:副主任药师,硕士研究生导师。研究方向:药物新剂型和新技术。电话:027-87649309。E-mail:cy9262005@yahoo.com.cn

纤维素钠(CMC-Na)合用作为骨架材料制备缓释层,采用星点设计-效应面法<sup>[5]</sup>优化缓释层处方;速释层采用交联聚维酮(PVPP)作为崩解剂,微晶纤维素(MCC)作为填充剂,针对辅料的用量及片剂硬度,采用正交试验对速释层处方进行优化。

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV-260 紫外分光光度计(日本岛津公司);TDP 单冲压片机(上海中药机械厂);RCZ-5A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂);恒温恒湿干燥箱(上海博远实业有限公司医疗设备厂)。

### 1.2 药品与试剂

阿魏酸钠原料药(武汉远成共创科技有限公司,含量:99.53%);天麻素原料药(西安天瑞生物技术有限公司,含量:99.62%);HPMC(型号:K15M)、预胶化淀粉,均购自上海卡乐康包衣技术有限公司;CMC-Na(郑州浩力化工集团有限公司);MCC(武汉同兴生物科技有限公司);PVPP(安徽山河药用辅料股份有限公司);微粉硅胶(郑州锦德食品添加剂有限责任公司);硬脂酸镁(武汉适胜科技发展有限公司);其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 复方阿魏酸钠/天麻素缓释双层片的制备方法

将缓释层原、辅料粉碎过100目筛,按处方量采用等量递加法将其混合均匀,粉末直接压片法进行预压,再加入速释层原、辅料进行压片,即得。

### 2.2 复方阿魏酸钠/天麻素缓释双层片累积释放度(Q)的测定

2.2.1 测定波长的选择 精确称取阿魏酸钠、天麻素原料药适量,用水进行稀释,以水作空白,在200~400 nm波长范围内进行扫描。结果,阿魏酸钠在310 nm波长处有最大吸收,天麻素在该波长处无吸收,故选310 nm波长为阿魏酸钠的检测波长;天麻素在221 nm波长处有最大吸收,阿魏酸钠的等吸收波长为330 nm,因此选择221 nm波长为天麻素的检测波长,330 nm为参比波长,以 $\Delta A = A_{221\text{nm}} - A_{330\text{nm}}$ (式中,A为某波长下的吸光度)为定量信息测定天麻素含量,辅料在这些波长处均无干扰。紫外吸收光谱图见图1。

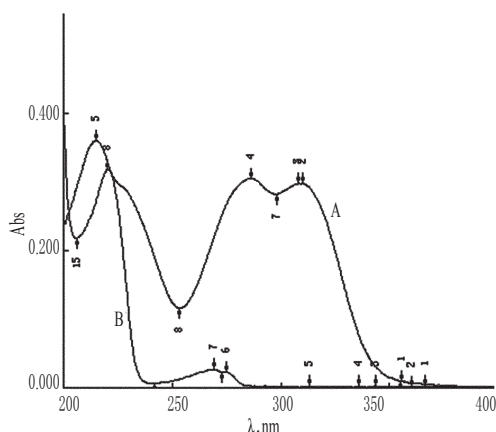


图1 紫外吸收光谱图

A. 阿魏酸钠; B. 天麻素

Fig 1 UV absorption spectrum

A. sodium ferulate; B. gastrodin

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取阿魏酸钠和天麻素原料药各0.1 g,置100 ml量瓶中,用水溶解后稀释至刻度,将此溶液经适当稀释配成质量浓度约为5、5.5、6、6.5、7 μg/ml的标准品溶液,在310 nm波长处以水为空白对照测定A。以A对阿魏酸钠质量浓度(c)进行线性回归,得阿魏酸钠的回归方程为 $A = 67.6c + 0.0108$  ( $r = 0.9999$ )。结果表明,阿魏酸钠质量浓度在2.8~11.7 μg/ml范围内与A呈良好线性关系。同法将上述标准品溶液分别在221、330 nm波长处测定 $A_{221\text{nm}}$ 和 $A_{330\text{nm}}$ ,并求其差值 $\Delta A$ 。以 $\Delta A$ 对天麻素质量浓度(c)进行线性回归,得天麻素的回归方程为 $A = 71.6c - 0.0014$  ( $r = 0.9998$ )。结果表明,天麻素的质量浓度在2.8~11.2 μg/ml范围内与A呈良好线性关系。

2.2.3 Q的测定 按转篮法进行体外溶出试验,溶出介质为900 ml水,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,转速为100 r/min,分别在1、2、4、6、8、10、12 h取样3 ml(同时补加相同温度水3 ml)滤过,精密称取续滤液1.5 ml,置10 ml量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,在221 nm波长处测定阿魏酸钠A,在310、330 nm波长处测定天麻素A,代入各回归方程中求得质量浓度,按下式<sup>[6]</sup>计算不同时间的Q: $Q_i = [900c_i + \sum 15c_i - 1] \times [\text{平均片质量} / \text{样品片质量} \times \text{片剂的阿魏酸钠(天麻素)含量}] \times 100\%$ (式中,i为第i个取样点; $c_i$ 为第i个取样点的质量浓度)。

### 2.3 正交试验优选复方阿魏酸钠/天麻素缓释双层片中速释层处方

根据预试验结果,笔者选取PVPP为崩解剂,MCC与预胶化淀粉(1:1, m/m)混合物作为填充剂。预试验中发现,阿魏酸钠与天麻素的释放行为相似,因此在正交试验中仅以20 min时阿魏酸钠的Q作为评价指标。为了满足速释层快速释放的要求,以填充剂用量(A)、崩解剂用量(B)和片剂硬度(C)为考察因素,采用 $L_4(2^3)$ 正交设计表进行试验。因素与水平见表1;正交试验结果见表2;方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A,mg	B,mg	C,kg/cm <sup>2</sup>
1	40	7	4
2	60	10	5

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal design

试验号	因素			Q, %
	A	B	C	
1	1	1	1	49.7
2	1	2	2	56.8
3	2	1	2	42.6
4	2	2	1	61.5
K <sub>1</sub>	53.3	46.2	55.6	
K <sub>2</sub>	52.1	59.2	49.7	
R	1.1	13.0	5.9	

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	n	均方	F	P
A(误差)	1.440	2	0.72	1.080	
B	169.000	2	84.50	117.361	<0.01
C	34.810	2	17.41	24.174	<0.01

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ ;  $F_{0.01}(2,2) = 99.00$

note:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ ;  $F_{0.01}(2,2) = 99.00$

由表2、表3可知,各因素对阿魏酸钠 $Q$ 的影响大小为崩解剂用量>片剂硬度>填充剂用量,且崩解剂用量与片剂硬度对工艺有显著性影响( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ),最佳处方为 $A_1B_2C_2$ ,即填充剂用量为40 mg、崩解剂用量为10 mg、硬度为5 kg/cm<sup>2</sup>。故速释层处方为阿魏酸钠25 mg、天麻素25 mg、PVPP 10 mg、MCC 20 mg、预胶化淀粉20 mg、硬脂酸镁1 mg。

#### 2.4 星点设计-效应面法优选复方阿魏酸钠/天麻素缓释双层片中缓释层处方

2.4.1 试验设计与结果 在单因素试验的基础上,采用星点设计-效应面法,选择对影响药物释放的主要因素,即HPMC K15M用量( $X_1$ )和CMC-Na用量( $X_2$ )进行2因素5水平优化,各处方中保持主药、微粉硅胶、硬脂酸镁用量不变,并以MCC调节缓释层片质量。按“2.2.3”项下方法分别测定各处方中阿魏酸钠与天麻素在1、4、8、12 h的 $Q$ ,以此为评价指标优选处方。因素与水平见表4;星点设计-效应面试验结果见表5。

表4 因素与水平

Tab 4 Factors and levels

水平	因素	
	HPMC K15M用量,%	CMC-Na用量,%
-1.414	7.0	5.0
-1	10.0	7.2
0	17.5	12.5
1	25.0	17.8
1.414	28.0	20.0

表5 星点设计-效应面试验结果

Tab 5 Results of central composite design-response surface test

成分	试验号	$X_1$	$X_2$	$Q_{1h}$	$Q_{4h}$	$Q_{8h}$	$Q_{12h}$
阿魏酸钠	1	-1	-1	33.92	79.83	95.77	100.13
	2	-1	1	16.39	36.77	56.28	80.43
	3	1	-1	27.43	46.03	83.81	100.06
	4	1	1	10.92	29.85	47.89	73.30
	5	-1.414	0	36.77	75.54	92.39	97.46
	6	1.414	0	14.69	34.28	53.71	76.64
	7	0	-1.414	21.41	43.82	66.59	91.25
	8	0	1.414	20.04	40.2	67.41	88.07
	9	0	0	23.58	44.81	69.75	92.27
	10	0	0	23.06	45.39	70.13	93.24
	11	0	0	22.51	44.76	71.28	92.69
	12	0	0	23.43	44.82	70.38	93.05
	13	0	0	21.79	44.01	70.25	91.77
天麻素	1	-1	-1	37.52	81.46	97.03	99.55
	2	-1	1	19.77	35.47	59.36	82.58
	3	1	-1	33.43	50.12	82.87	98.36
	4	1	1	9.57	26.59	51.3	71.72
	5	-1.414	0	42.36	79.29	91.37	100.41
	6	1.414	0	12.89	31.53	49.78	70.50
	7	0	-1.414	27.15	48.59	72.05	90.08
	8	0	1.414	24.36	44.47	69.82	88.19
	9	0	0	21.36	42.51	66.38	90.12
	10	0	0	22.18	41.26	67.74	89.55
	11	0	0	23.09	42.37	65.59	88.32
	12	0	0	21.15	43.1	68.43	90.11
	13	0	0	21.82	42.25	67.14	89.35

2.4.2 结果分析 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 $R^2$ 为最大和 $P<0.05$ 作为判定标准,分别得阿魏酸钠与天麻素的拟合方程。

阿魏酸钠: $Q_{1h}=46.62688-1.78992X_1+0.9379X_2+7.55556X_1X_2+0.018368X_1^2-0.074451X_2^2$ ( $r=0.9849$ )、 $Q_{4h}=149.86455-6.7965X_1-3.46278X_2+0.19911X_1X_2+0.07887X_1^2-0.081056X_2^2$ ( $r=0.9680$ )、 $Q_{8h}=114.42241-2.04451X_1-0.5654X_2$ ( $r^2=0.9661$ )、 $Q_{12h}=85.34984+0.95736X_1+2.23676X_2-0.052296X_1X_2-0.04339X_1^2-0.080042X_2^2$ ( $r=0.9770$ )。

天麻素: $Q_{1h}=65.3522-2.30688X_1-1.36911X_2-0.045295X_1X_2+0.038686X_1^2+0.084062X_2^2$ ( $r=0.9893$ )、 $Q_{4h}=168.50824-7.32322X_1-6.1161X_2+0.16637X_1X_2+0.093487X_1^2+0.082X_2^2$ ( $r=0.9738$ )、 $Q_{8h}=115.1173-2.01222X_1-0.74758X_2$ ( $r=0.9672$ )、 $Q_{12h}=95.61815+0.4497X_1+0.89608X_2-0.07163X_1X_2-0.028889X_1^2+6.59722X_2^2$ ( $r=0.9928$ )。

根据上述拟合的二次多项式方程,采用Design-Expert软件分别绘制阿魏酸钠和天麻素不同时间的 $Q$ 对HPMC K15M用量和CMC-Na用量的三维效应面图和二维等高线图,详见图2~图4。

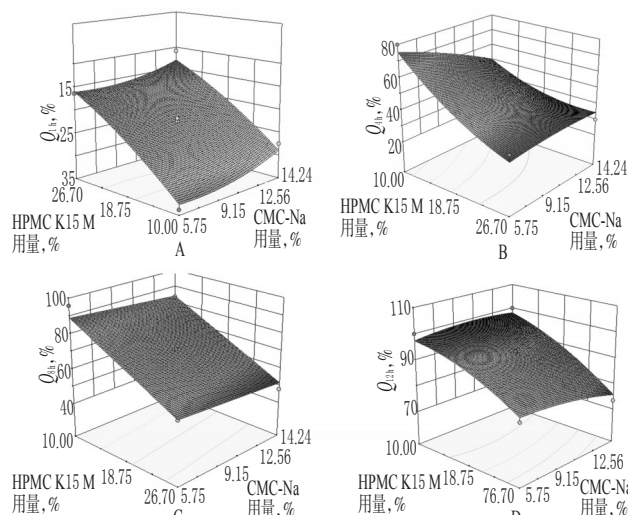


图2 阿魏酸钠不同时间的 $Q$ 与HPMC K15M用量和CMC-Na用量的三维效应面图

A. 1 h; B. 4 h; C. 8 h; D. 12 h

Fig 2 Three-dimensional response surface of accumulative release rate of sodium ferulate to amounts of HPMC K15M and CMC-Na

A. 1 h; B. 4 h; C. 8 h; D. 12 h

根据图2~图4结果,结合Origin 7.5统计软件给出的最佳处方,笔者选取针对阿魏酸钠 $Q$ 的骨架组合为HPMC K15M用量为21.14%,CMC-Na用量为11.27%;针对天麻素 $Q$ 的骨架组合为HPMC K15M用量为23.72%,CMC-Na用量为6.92%。两骨架处方不同,因此必须改变其中一项,根据软件给出数据,当选择天麻素的骨架组合时,阿魏酸钠的释放也可达到标准,阿魏酸钠与天麻素的预期释放度分别为1 h: 18.66%、9.51%,4 h: 37.86%、36.31%,8 h: 62%、62.21%,12 h: 86.7%、84.5%。最后选取HPMC K15M用量为23.72%,CMC-Na用量为6.92%,确定缓释层处方为阿魏酸钠50 mg、天麻素50 mg、HPMC K15M 47 mg、CMC-Na 13.8 mg、MCC 38.2 mg、微粉硅胶1 mg、硬脂酸镁1 mg。

表6  $Q$ 的实测值与预测值比较(%,  $n=6$ )

Tab 6 Comparison of measured value and predictive value of  $Q$ (%,  $n=6$ )

项目	阿魏酸钠				天麻素			
	$Q_{1h}$	$Q_{4h}$	$Q_{8h}$	$Q_{12h}$	$Q_{1h}$	$Q_{4h}$	$Q_{8h}$	$Q_{12h}$
预测值	18.51	37.86	62	86.7	20.51	36.3	61.82	88.59
实测值	21.09	42.56	67.24	92.4	21.76	39.48	68.38	91.75
误差	13.9	12.4	8.4	6.6	6.1	8.8	10.6	3.6

钠和天麻素的含量,结果证明该方法可行,且操作简便、快速,结果准确。

制剂的缓释部分采用HPMC K15M作为亲水性凝胶骨架,利用骨架材料所形成大量复杂弯曲的扩散孔道<sup>[7]</sup>,从而使药物释放减慢<sup>[8]</sup>;同时加入CMC-Na,利用其强溶蚀性,使扩散前沿和溶蚀前沿同步向片芯移动,从而使药物释放完全<sup>[9]</sup>。运用星点设计-效应面法优化HPMC K15M和CMC-Na的用量,通过对指标的设定,得到二维等高线图的重叠区域,结合两药的理论配比,最终分别在两重叠区域内选择相同的点,且拟合方程中,二次多项式对各因素和指标的相关系数较好,表明模型可信度较高。通过验证,缓释层中阿魏酸钠与天麻素的 $Q$ 实测值与理论值的偏差均较小,表明预测结果良好。

### 参考文献

- [1] 胡益勇,徐晓玉.阿魏酸的化学和药理研究进展[J].中成药,2006,28(2):253.
- [2] Lu GW, Zhou YJ, Mo QZ. 3H-gastrodin absorption, distribution, metabolism and excretion in rats[J]. Yan Xue Xue Bao, 1985, 20(3): 167.
- [3] 郑专杰,郝光涛,高洪志,等.阿魏酸钠颗粒人体生物利用度和生物等效性研究[J].解放军药学学报,2008,24(3):210.
- [4] 孙晓江,赵玉武,沈洁,等.天舒胶囊治疗偏头痛的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2009,22(5):367.
- [5] 简晓顺,程国华,赵鑫,等.星点设计法优化汉防己甲素壳聚糖微球的处方[J].中国药房,2008,19(16):1231.
- [6] 符旭东,汤韧.因子设计-效应面法优化双氯芬酸钾缓释片处方[J].解放军药学学报,2005,21(6):436.
- [7] 郑峰,史丽颖,王辉.羟丙基甲基纤维素凝胶骨架片体外释药的影响因素[J].宝鸡文理学院学报:自然科学版,2002,22(3):197.
- [8] 林晓,陈济民.辅料用量和性质对不同类型骨架片释放的影响[J].中国药学杂志,2003,38(6):442.
- [9] 林晓,陈济民.水溶性药物骨架片释放达零级的几种方法[J].中国药学杂志,2002,37(3):192.

(收稿日期:2012-06-05 修回日期:2012-08-21)

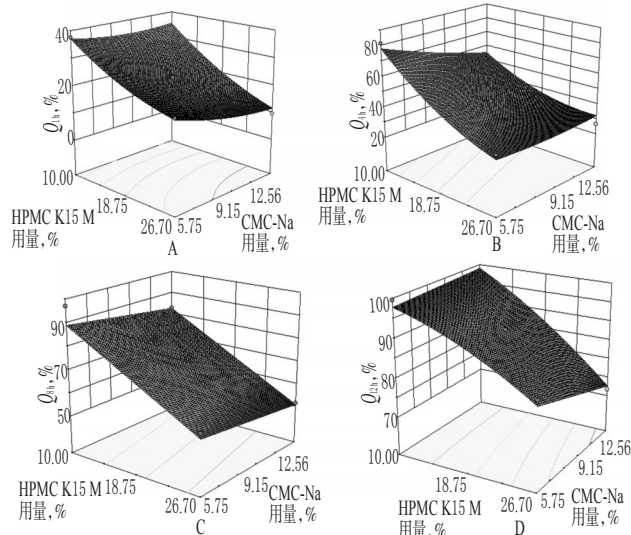


图3 天麻素不同时间的 $Q$ 与HPMC K15M用量和CMC-Na用量的三维效应面图

A.1 h; B. 4 h; C. 8 h; D. 12 h

Fig 3 Three-dimensional response surface of accumulative release rate of gastrodin to amounts of HPMC K15M and CMC-Na

A.1 h; B. 4 h; C. 8 h; D. 12 h

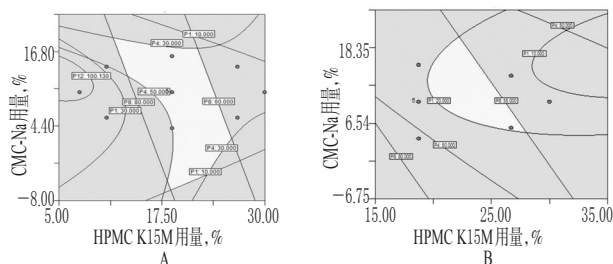


图4 处方优化的二维等高线图

A.阿魏酸钠; B.天麻素

Fig 4 Two-dimensional contour map of formulation optimization

A. sodium ferulate; B. gastrodin

2.4.3 验证试验 按上述最佳处方制备缓释层,按“2.2.3”项下方法测定阿魏酸钠和天麻素在1、4、8、12 h的 $Q$ (实测值),分别将实测值与三维效应面中读出的预测值进行比较。结果,实测值与预测值的偏差较小,表明预测结果较好,可用于优选缓释层处方。 $Q$ 的实测值与预测值比较见表6。

### 3 讨论

笔者采用双波长分光光度法,不经分离,直接测定阿魏酸

## 人感染H7N9禽流感应急抗体研发工作推进会在京召开

本刊讯 人感染H7N9禽流感应急抗体研发工作推进会于2013年5月8日在京召开。会议由国家卫生和计划生育委员会副主任刘谦主持,十一届全国人大常委会副委员长桑国卫院士,国家卫生和计划生育委员会相关司局、国家食品药品监督管理总局,中国生物技术发展中心有关领导和专家出席会议。

会议听取了北京义翘神州生物技术股份有限公司谢良志博士、广州呼吸病研究所陈凌研究员关于H7N9禽流感应急抗体研发相关工作汇报,分析了禽流感疫情的特点及疫苗抗体研发思路,研讨了当前研发工作遇到的困难及解决方案,对下一步H7N9禽流感应急抗体研发工作进行了部署。