

# 正交试验优化枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸的辅料处方<sup>Δ</sup>

江尚飞\*,何 静#,邱妍川,李 芝,邢于政,张 露(重庆医药高等专科学校药学院,重庆 401331)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3369-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.13

**摘要** 目的:优化枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸的辅料处方。方法:采用单因素试验考察不同助漂剂、黏合剂、泡腾剂对微丸8 h漂浮率的影响;以十八醇、羟丙甲基纤维素(HPMC)、碳酸氢钠用量为考察因素,以微丸8 h漂浮率、圆整度和收率的综合评分为指标,设计正交试验法优选辅料处方,并进行验证试验。结果:优化的辅料处方中十八醇、HPMC、碳酸氢钠用量分别为13.0、3.7、3.4 g。验证试验结果显示,按该辅料处方制备的微丸所得综合评分较高,与正交试验结果一致。结论:优化的辅料处方稳定可靠,可用于枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸的制备。

**关键词** 正交试验;枸橼酸莫沙比利;胃漂浮缓释微丸;辅料;处方

## Optimization of Excipient Formulation of Mosapride Citrate Gastric Floating Sustained-release Pellets by Orthogonal Test

JIANG Shangfei, HE Jing, QIU Yanchuan, LI Zhi, XING Yuzheng, ZHANG Lu (College of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the excipient formulation of Mosapride citrate gastric floating sustained-release pellets. METHODS: Single factor test was used to investigate the effects of different floating assistants, adhesives and effervescent agents on floating rate of pellets within 8 h. The excipient formulation was optimized by orthogonal test with the amount of octadecanol, HPMC and sodium bicarbonate as factors using comprehensive score of 8 h floating rate, roundness and recovery rate as indexes. Validation test was also conducted. RESULTS: The optimal excipient formulation included the weight of octadecanol, HPMC and sodium bicarbonate were 13.0, 3.7 g, 3.4 g. The results of validation test showed that comprehensive indexes of the pellets prepared by excipient formulation were high, which were consistent with the orthogonal test results. CONCLUSIONS: The optimal excipient formulation is stable and reliable, and is suitable for the preparation of Mosapride citrate gastric floating sustained-release pellets.

**KEYWORDS** Orthogonal test; Mosapride citrate; Gastric floating sustained-release pellets; Excipient; Formulation

药物在胃肠道的吸收程度受多种因素影响<sup>[1]</sup>,尤其与药物在胃肠道的滞留时间相关<sup>[2]</sup>。胃滞留给药系统设计的目的是为延长药物在胃部的滞留时间,从而促进其在胃肠道的释放和吸收,提高其口服生物利用度<sup>[3]</sup>。胃滞留给药系统主要分为生物黏附型、漂浮型、扩张膨胀型和超多孔水凝胶型等<sup>[4-7]</sup>,漂浮型胃滞留给药系统是其中发展较为成熟的一种<sup>[8]</sup>。

枸橼酸莫沙比利为第三代促胃肠动力药,是一种强效的选择性5-羟色胺4(5-HT<sub>4</sub>)受体激动药,能增加胃及十二指肠运动,不影响胃酸分泌<sup>[9]</sup>。将其制成胃漂浮缓释制剂(如胃漂浮缓释微丸),延长其在胃内滞留时间,有利于增加其在胃及小肠上部吸收,稳定血药浓度,减少服药次数,提高临床疗效<sup>[10]</sup>。

辅料对胃漂浮缓释微丸的成形性、圆整度、收率等影响较大,而上种3指标将影响丸剂最终能否达到

预期的胃漂浮效果,从而避免突释现象的发生或被胃迅速排空<sup>[11]</sup>。因此,本试验就枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸的辅料处方进行优化,为完善该缓释微丸制备工艺提供参考。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

E-100型挤出机、S-450型滚圆机(重庆英格造粒包衣技术有限公司);CP225D型电子分析天平、BS210S型电子分析天平(德国Sartorius公司);Vortex Genius 3型旋涡混合器(德国IKA公司)。

#### 1.2 药品与试剂

枸橼酸莫沙比利原料药(武汉顶辉医药科技有限公司,批号:20160526,纯度:>99%);十八醇(无锡海硕生物有限公司,批号:20150902);丙烯酸树脂(德国Rohm公司,批号:20160318);碳酸氢钠(批号:20151024)、滑石粉(批号:20160116)均购自重庆川江化学试剂厂;微晶纤维素(MCC,杭州高成生物营养技术有限公司,批号:20160318);羟丙甲基纤维素[HPMC,陶氏化学(中国)投资有限公司,批号:20160312];柠檬酸三乙酯(潍坊迪蒙化工有限公司,批号:20160112);其余试剂均为

Δ 基金项目:重庆市社会民生科技创新专项项目(No.cstc2016shmszx130078)

\* 副教授。研究方向:药物制剂。E-mail: jion0729@qq.com

# 通信作者:副教授。研究方向:药物制剂。E-mail: hejingt@126.com

化学纯,水为去离子水。

## 2 方法与结果

### 2.1 枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸(以下简称“微丸”)的制备

将处方量的枸橼酸莫沙比利原料药、助漂剂、黏合剂、泡腾剂混合均匀,过80目筛;将上述软材挤出、滚圆制备丸芯,干燥后过筛,收集20~50目之间的丸芯,进行包衣,即得。

#### 2.2 单因素试验

2.2.1 微丸8 h漂浮率的测定 取微丸适量,置于900 mL 0.1 mol/L 盐酸溶液中,于旋涡混合器上持续转动,温度控制在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,转速75 r/min。在第8 h时观察其漂浮情况,按下列公式计算8 h漂浮率:微丸8 h漂浮率(%)=漂浮微丸质量/微丸总质量 $\times 100\%$ 。

2.2.2 助漂剂对微丸8 h漂浮率的影响 分别以十六醇、十八醇、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯为助漂剂,按“2.1”项下方法制备微丸,并按“2.2.1”项下方法考察不同助漂剂对其8 h漂浮率的影响,平行操作3次,结果见图1。由图1可见,采用十八醇作为助漂剂制得的微丸具有较高的8 h漂浮率,因此选择十八醇为助漂剂。

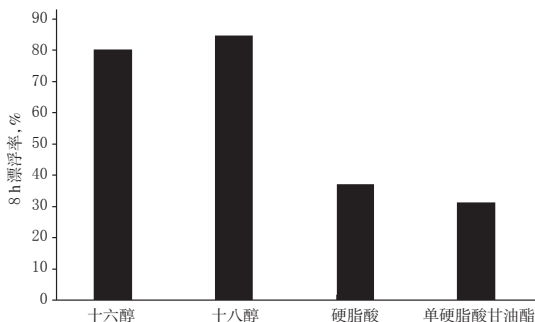


图1 助漂剂对微丸8 h漂浮率的影响( $n=3$ )

Fig 1 Effects of floating assistants on 8 h floating rate of pellets( $n=3$ )

2.2.3 黏合剂对微丸8 h漂浮率的影响 分别以水、5%乙醇、5%HPMC为黏合剂,按“2.1”项下方法制备微丸,并按“2.2.1”项下方法考察不同黏合剂对其8 h漂浮率的影响,平行操作3次,结果见图2。由图2可见,采用5% HPMC作为黏合剂制得的微丸具有较高的8 h漂浮率,因此选择5% HPMC为黏合剂。

2.2.4 泡腾剂对微丸8 h漂浮率的影响 分别以碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钙为泡腾剂,按“2.1”项下方法制备微丸,并按“2.2.1”项下方法考察不同泡腾剂对其8 h漂浮率的影响,平行操作3次,结果见图3。由图3可见,采用碳酸氢钠作为泡腾剂制得的微丸具有较高的8 h漂浮率,因此选择碳酸氢钠为泡腾剂。

#### 2.3 正交试验

2.3.1 收率的计算 以粒径为850~1 180  $\mu\text{m}$ 的微丸质量占各批投料总质量的百分比计算微丸收率。

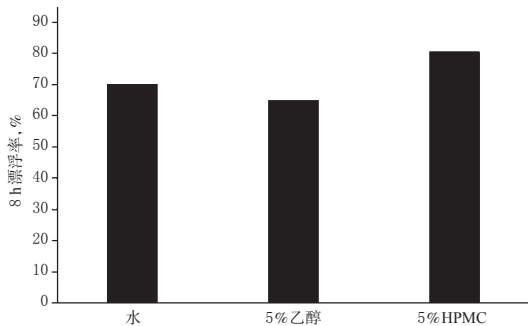


图2 黏合剂对微丸8 h漂浮率的影响( $n=3$ )

Fig 2 Effects of adhesives on 8 h floating rate of pellets( $n=3$ )

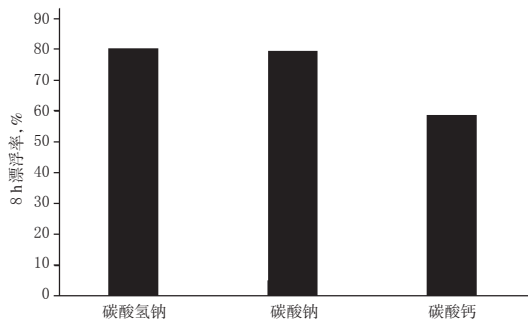


图3 泡腾剂对微丸8 h漂浮率的影响( $n=3$ )

Fig 3 Effects of effervescing agents on 8 h floating rate of pellets( $n=3$ )

2.3.2 圆整度的测定 取适量微丸置于光滑平板上,平板的一侧稍抬起,测量微丸滚动前倾斜平面与水平面之间形成的角度为平面临界角,即为圆整度。

2.3.3 正交试验设计与结果 在单因素试验的基础上,以十八醇用量(A)、HPMC用量(B)、碳酸氢钠用量(C)为考察因素,以8 h漂浮率、圆整度和收率的综合评分(Q)[ $Q = \text{收率} \times 100 - \text{圆整度} - 2 \times (100 - 8 \text{ h 漂浮率} \times 100)$ ]为指标,每个因素选取3个水平,采用 $L_9(3^4)$ 正交表设计试验。因素与水平见表1,正交试验设计与结果见表2。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A, g	B, g	C, g
1	13.0	3.0	3.0
2	13.5	3.7	3.4
3	14.0	4.5	3.8

2.3.4 方差分析与处方优选 对上述正交试验数据进行方差分析,结果见表3。由表3可见,各因素对Q的影响程度依次为 $C > B > A$ ,但相关因素的影响均无统计学意义。结合表2综合分析最优辅料处方为 $A_1B_2C_2$ ,即处方中十八醇用量为13.0 g, HPMC用量为3.7 g,碳酸氢钠用量为3.4 g。

#### 2.4 验证试验

取十八醇13.0 g、HPMC 3.7 g、碳酸氢钠3.4 g,按

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

序号	因素			Q
	A,g	B,g	C,g	
1	13.0	3.0	3.0	8.79
2	13.0	3.7	3.4	27.38
3	13.0	4.5	3.8	6.43
4	13.5	3.0	3.4	10.69
5	13.5	3.7	3.8	1.82
6	13.5	4.5	3.0	16.04
7	14.0	3.0	3.8	19.23
8	14.0	3.7	3.0	10.31
9	14.0	4.5	3.4	6.54
K <sub>1</sub>	14.26	12.96	11.71	
K <sub>2</sub>	9.52	13.17	14.87	
K <sub>3</sub>	12.03	9.67	9.16	
R	2.23	3.50	5.71	

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

源	离均差平方和	自由度	均方值	F	P
校正模型	104.8	6	17.5	0.09	0.99
截距	1 277	1	1 277.0	6.70	0.12
A	33.0	2	16.5	0.09	0.92
B	22.8	2	11.4	0.06	0.94
C	49.0	2	24.5	0.13	0.89
误差	379.6	2	189.8		
总计	1 761.0	9			
校正的总计	484.4	8			

“2.1”项下方法制备5批微丸,再按“2.3.3”项下方法进行综合评分。结果,5批微丸的Q分别为27.15、27.46、27.05、26.94、26.83(RSD=0.89%),表明上述优化辅料处方稳定、可靠,与正交试验结果一致。

### 3 讨论

胃漂浮缓释微丸属于多元系统,避免了单元系统一旦释药控制不好就易发生药物突释、造成局部药物浓度过高而引起局部刺激性的问题<sup>[12]</sup>。挤出滚圆技术制备微丸是目前国际上常用的一种方法,该法制粒简单、效率高,所制备的微丸粒度分布窄、载药量较高、圆整度好、表面光滑,适合进一步包衣操作。

本课题组以挤出-滚圆技术制备枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸<sup>[13]</sup>,通过单因素试验考察不同种类助漂剂、黏合剂、泡腾剂对微丸8 h漂浮率的影响,并通过正交试验考察上述辅料的最优用量。试验结果显示,助漂剂、黏合剂、泡腾剂种类和用量会影响微丸的8 h漂浮率、圆整度以及收率。本课题组以优化的辅料处方(13.0 g 十八醇、3.7 g HPMC、3.4 g 碳酸氢钠)成功制备了5批枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸,所得微丸成形较好,且该制备工艺简单,易于扩大生产。

综上所述,本研究优化的辅料处方稳定可靠,可用于枸橼酸莫沙比利胃漂浮缓释微丸的制备。

### 参考文献

- [1] SHARGEL L, ANDREW BC, WU-PONG S. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*[M]. 6th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2015:271-290.
- [2] ENSIGN L M, CONE R, HANES J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(6):557-570.
- [3] SHARMA D, SHARMA A. Gastroretentive drug delivery system: a mini review[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(2):80-89.
- [4] SARPARANTA MP, BIMBO LM, MÄKILÄ EM, et al. The mucoadhesive and gastroretentive properties of hydrophobin-coated porous silicon nanoparticle oral drug delivery systems[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(11):3353-3362.
- [5] ZHANG XP, TANG L, SUN YS, et al. Sandwich sign of Borrmann type 4 gastric cancer on diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10):2481-2486.
- [6] DARANDALE SS, VAVIA PR. Design of a gastroretentive mucoadhesive dosage form of furosemide for controlled release[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2012, 2(5):509-517.
- [7] BALAMURALIDHARA V, PRAMOD KT, VISHAL GN, et al. Development of a novel biodegradable superporous hydrogel for gastroretentive application[J]. *Int J Polym Mater*, 2013, 62(10):524-532.
- [8] PUNDIR S, BADOLA A, SHARMA D. Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review[J]. *Int J Dru Res Tech*, 2017, 3(1):8-15.
- [9] MINE Y, OKU S, YOSHIDA N. Anti-emetic effect of mosapride citrate hydrate, a 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)-induced emesis in experimental animals[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 121(1):58-66.
- [10] ELMESHAD AN, EL HAGRASY AS. Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations[J]. *Aaps PharmSci Tech*, 2011, 12(4):1384-1392.
- [11] YADAV G, BANSAL M, THAKUR N, et al. Multilayer tablets and their drug release kinetic models for oral controlled drug delivery system[J]. *Med J Sci Res*, 2013, 16(6):782-795.
- [12] 于鹏宇. 法莫替丁胃漂浮缓释微丸的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2009.
- [13] 廖恒锋, 张翰铭, 李梦楚, 等. 挤出滚圆-流化床包衣法制备雷贝拉唑钠肠溶微丸[J]. *中国药房*, 2016, 27(4):514-517.

(收稿日期:2018-06-02 修回日期:2018-07-29)

(编辑:张 静)