

# 氯波必利生物黏附缓释片的处方筛选<sup>Δ</sup>

罗映红<sup>1\*</sup>, 欧志立<sup>2</sup>, 徐雄波<sup>1</sup>, 张青松<sup>1</sup>, 王磊<sup>1</sup>, 马宁<sup>1#</sup>(1.长沙医学院药理学系, 长沙 410219; 2.湖南炎帝生物工程技术有限公司, 湖南株州 410007)

中图分类号 R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1964-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.15

**摘要** 目的:优化氯波必利生物黏附缓释片的处方和制备工艺。方法:以累积释放度为指标,采用正交设计方法,对制剂辅料羟丙基甲基纤维素(HPMC)、卡波姆、淀粉及乳糖的用量进行考察,确定氯波必利生物黏附缓释片处方。结果:缓释片规格为每片0.1 g,以HPMC和卡波姆为生物黏附和骨架材料,乳糖为稀释剂,淀粉为填充剂和崩解剂,每100片用量分别为5.5、2.2、1.2、2.0 g。与氯波必利普通片比较,缓释片具有显著缓释和黏附性能。结论:本制剂制备工艺简单,符合缓释、黏附要求。  
**关键词** 氯波必利;生物黏附缓释片;处方筛选;累积释放度

## Formulation Screening of Clebopride Bioadhesive Sustained-release Tablets

LUO Ying-hong<sup>1</sup>, OU Zhi-li<sup>2</sup>, XU Xiong-bo<sup>1</sup>, ZHANG Qing-song<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>1</sup>, MA Ning<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Changsha Medical University, Changsha 410219, China; 2.Hunan Yandi Bioengineering Co., Ltd., Hunan Zhuzhou 410007, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the formulation and preparation processes of Clebopride bioadhesive sustained-release tablets. METHODS: Accumulative release rate as index, orthogonal design was adopted to optimize the amount of HPMC, carbomer, starch and glucose to determine the formulation of Clebopride bioadhesive sustained-release tablets. RESULTS: The optimal formulation was as follows: HPMC and carbomer as bioadhesive and skeletal material, lactose as diluent, starch as a filler and a disintegrant, 0.1 g each sustained-release tablet. The amounts of above parameters in 100 tablets were 5.5, 2.2, 1.2 and 2.0 g, respectively. Compared with common tablets, Clebopride sustained-release tablets showed the properties of sustained release and adhesion. CONCLUSIONS: The technology is simple and meets clinical needs of sustained release and adhesion.

**KEYWORDS** Clebopride; Bioadhesive sustained-release tablets; Formulation screening; Accumulative release rate

胃动力低下常导致功能性消化不良(Functional dyspepsia, FD)、胃食管反流等病症,使人们的生活质量受到很大影响。据统计,我国胃部疾病的发病率大约为7%~10%,居世界之首<sup>[1]</sup>。由湖南炎帝生物工程技术有限公司国内独家生产的氯波必利片,是目前临床上普遍使用的第三代胃肠道促动力药。氯波必利片是一种高选择性苯甲酰胺类多巴胺受体拮抗药,可加强并协调胃肠运动,增加胃黏膜血流量,对胃黏膜具有保护和修复作用。但是,该药的普通片剂存在起效时间晚<sup>[2]</sup>、用药频次多、片剂剂量偏大等缺点。本课题组运用胃肠道生物黏附给药系统(GBDDS)<sup>[3]</sup>,设计并制备了氯波必利生物黏附缓释片,使其黏附在胃肠壁上,在延长其胃肠滞留时间的同时,还可保护和修复胃黏膜,现将其处方筛选报道如下。

## 1 材料

### 1.1 仪器

P1201型高效液相色谱仪(大连依利特分析仪器有限公司);759S紫外-可见分光光度计(上海菁华科技仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

氯波必利原料药(批号:120801,纯度:99.3%)和氯波必利片(批号:H199000128,规格:每片0.68 mg)均由湖南炎帝生物工程技术有限公司提供;卡波姆(长沙九瑞生物科技有限公司);羟

丙基甲基纤维素(HPMC,北京健淘科技发展有限公司,批号108815);甲醇为色谱纯,水为纯净水,其他试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

SD大鼠,♀,6~8周龄,体质量18~22 g,均由长沙医学院机能实验室提供,使用合格证号:SCXK(鲁)20130001。

## 2 方法与结果

### 2.1 氯波必利生物黏附缓释片的制备

按处方量将氯波必利及各辅料过80目筛,混匀,喷雾加入5%聚乙烯吡咯烷酮(PVP)乙醇溶液适量,制软材,过16目筛制粒,50℃干燥1 h,整粒,加入约0.5%硬脂酸镁,混匀,用单冲压片机制成每片0.1 g的片剂。

### 2.2 色谱条件

色谱柱:Cosmosil C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-水(60:40,含20 mmol/L的醋酸-醋酸钠溶液,pH为4.5),流速:1.0 ml/min;柱温:25℃;检测波长:270 nm;进样量:20 μl。结果表明,该色谱条件下,主药与辅料能有效分离。

### 2.3 线性关系考察

精密称取氯波必利原料药,配制成质量浓度分别为0.5、2、4、8、16、20 μg/ml的系列溶液,进样测定,记录色谱。以质量浓度(c)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $A = 26.917c + 0.4230$  ( $r = 0.9993$ )。结果表明,氯波必利检测质量浓度的线性范围为0.5~20 μg/ml。

### 2.4 精密度试验

精密称取氯波必利原料药适量,配制成质量浓度为20 μg/ml的溶液,注入液相色谱仪,连续进样6次,记录色谱。结

Δ 基金项目:湖南省科技厅科技计划项目(No.2012SK3104)

\* 助教。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail:1002184252@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:药物新剂型与药动学。E-mail:majsjym@163.com

果峰面积的RSD为0.15% (n=6),表明本方法精密度高。

## 2.5 回收率试验

分别精密称取氯波必利原料药适量,按处方比例配制高、中、低(120%、100%、80%处方量)水平的溶液,各9份,进样测定,记录色谱,计算平均回收率。结果高、中、低水平溶液的平均回收率分别为96.8%、97.9%、96.0%,总平均回收率为96.9%,RSD=1.76% (n=9)。

## 2.6 体外累积释放度测定

照释放度测定法(2010年版《中国药典》附录XD第一法,小杯法),以水125 ml为溶出介质,转速为80 r/min,温度(37±0.5)℃,分别在10、20、40、60、80、120、160、200 min时取样5 ml(及时补充溶出介质),经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液进样测定,计算累积释放度。

## 2.7 处方筛选与优化

据文献报道,确定氯波必利生物黏附缓释片含主药量为0.34 mg/片<sup>[2]</sup>。通过预试验,选择HPMC和卡波姆为生物黏附材料,其他辅料为乳糖(稀释剂)、淀粉(填充剂、崩解剂)、5% PVP乙醇溶液(黏合剂)及硬脂酸镁(助流剂、润滑剂)。以体外累积释放度为指标,采用正交设计方法<sup>[4]</sup>,按L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交表安排试验,对制剂辅料HPMC、卡波姆、淀粉及乳糖的用量进行考察,对正交试验结果采用方差分析。重点考察20、80、200 min的累积释放度(Q<sub>20</sub>、Q<sub>80</sub>、Q<sub>200</sub>),分别以30%、70%、90%为标准,综合加权评分法<sup>[5]</sup>计算总分:Y=|Q<sub>1</sub>-30|+|Q<sub>2</sub>-70|+|Q<sub>3</sub>-90|,总分越小处方越优,依此确定氯波必利生物黏附缓释片的最优处方。影响因素与因素水平取值见表1,正交试验设计及结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 影响因素与因素水平取值(g/100片)

Tab 1 Factors and levels(g/100 tables)

水平	A(HPMC)	B(卡波姆)	C(乳糖)	D(淀粉)
1	5.5	0.8	0.8	1.5
2	6.5	1.5	1.0	2.0
3	7.5	2.2	1.2	2.5

表2 正交试验设计及结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

编号	因素				Y
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	27.1
2	1	2	2	2	23.1
3	1	3	3	3	12.2
4	2	1	2	3	33.5
5	2	2	3	1	26.1
6	2	3	1	2	21.4
7	3	1	3	2	19.5
8	3	2	1	3	27.1
9	3	3	2	1	23.1
K <sub>1</sub>	20.800	26.700	25.200	25.433	
K <sub>2</sub>	27.000	25.433	26.567	21.333	
K <sub>3</sub>	23.233	18.900	19.267	24.267	
R <sub>j</sub>	7.300	7.800	6.200	4.100	

由表2可知,各因素对氯波必利释放度的影响为:B>A>C>D,最优处方为:A<sub>1</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>D<sub>2</sub>,即100片缓释片中氯波必利34 mg、HPMC 5.5 g、卡波姆 2.2 g、乳糖 1.2 g、淀粉 2.0 g。

## 2.8 验证试验

为了进一步验证上述辅料配比和制备工艺的可行性和稳

定性,以最优处方制备3批样品,进行验证试验,按“2.6”项下方法测定各时间点的累积释放度<sup>[6]</sup>,释放曲线见图1。

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

因素	偏差平方和	自由度	F	F临界值	P
A	90.362	2	1.287	4.460	
B	105.129	2	1.497	4.460	<0.05
C	58.549	2	0.834	4.460	
D	26.776	2	0.381	4.460	
误差	280.820	8			

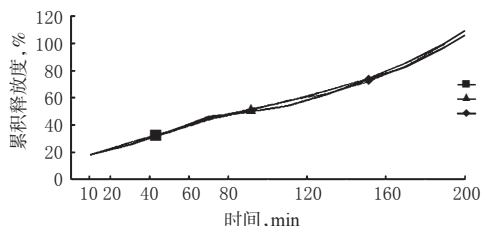


图1 样品累积释放曲线

Fig 1 Accumulative release profiles of samples

## 2.9 生物黏附力测定

取禁食24 h的大鼠,处死,取胃和小肠,用自来水冲洗除去胃肠内容物,0.1 mol/L盐酸溶液冲洗除去胃表面黏液质并浸泡保存备用,磷酸盐缓冲液(pH 6.8)冲洗除去肠表面黏液质并浸泡保存备用。参考Rarga's法<sup>[7]</sup>,考察最优处方制备的氯波必利生物黏附性缓释片和普通片(氯波必利片)对胃和小肠的生物黏附力。结果表明,与普通片比较,氯波必利生物黏附缓释片在胃和小肠内的生物黏附力均增加,差异具有统计学意义(P<0.05),结果见表4。

表4 生物黏附力测定结果(n=3)

Tab 4 Results of biological adhesion measurement(n=3)

样品	胃		小肠	
	平均值,g/cm <sup>2</sup>	RSD,%	平均值,g/cm <sup>2</sup>	RSD,%
生物黏附缓释片	3.5	16.6	4.7	4.7
普通片	40.5	13.8	40.6	14.9

## 3 讨论

### 3.1 释放度测定方法的选择

氯波必利是新一代胃肠动力药,2010年版《中国药典》还未记载。根据本品性质,以及学习关于生物黏附制剂的诸多文献,笔者建立了氯波必利生物黏附缓释片的释放度测定方法。试验结果表明,所建方法操作简便,能实现对该药品质量的有效控制。

### 3.2 剂量的选择

氯波必利普通片崩解溶出较快,但强大的胃肠排空作用及肝肠循环作用,使得药物达到稳态血药浓度的时间明显滞后,起效较慢,生物利用度低。临床上普通片首次剂量为0.34 mg,而后每次剂量为0.68 mg,甚至更高,因此患者常出现口干、头昏、倦怠等不良反应。本课题组选用主药的规格为0.34 mg/片,每天早晚2次服药,既能满足达到稳定血药浓度的要求,又能降低药物副作用。

### 3.3 处方筛选与优化

本研究采用正交设计方法对氯波必利生物黏附缓释片的处方进行筛选,以加权评分法对结果进行评价,获得制剂体外释放度与辅料用量之间的数学关系式,使处方筛选结果简洁

# 齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊的稳定性评价<sup>△</sup>

刘跃<sup>1,2\*</sup>, 唐丽<sup>1</sup>, 张晶<sup>1</sup>, 郑林<sup>2#</sup> (1.贵州省药物制剂重点实验室, 贵阳 550004; 2.贵阳医学院药学院/民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵阳 550004)

中图分类号 R927.11; R944.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1966-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.16

**摘要** 目的:研究齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊的稳定性。方法:以主药含量、累积释放度、水分、有关物质为指标,对齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊进行影响因素试验[高温(避光,60℃)、高湿(25℃,相对湿度90%)、光照(4 500 lx)条件下放置10 d]、加速试验(40℃,相对湿度75%放置6个月)、长期试验(30℃,相对湿度65%放置12个月)。结果:本品在高温、光照条件下和加速试验、长期试验中各指标无明显变化,在高湿条件下胶囊颗粒湿质量增加。结论:本品应放置于干燥、密闭的环境中,其有效期暂定为1年。

**关键词** 齐墩果酸;生物黏附型缓释胶囊;含量测定;稳定性

## Stability Evaluation of Oleanolic Acid Bioadhesive Sustained-release Capsules

LIU Yue<sup>1,2</sup>, TANG Li<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, ZHENG Lin<sup>2</sup> (1.Guizhou Key Laboratory of Pharmaceutics, Guiyang 550004, China; 2.School of Pharmacy, Guiyang Medical College/Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicines and TCM, Ministry of Education, Guiyang 550004, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the stability of Oleanolic acid bioadhesive sustained-release capsules. METHODS: Using the content of main component, accumulative release rate, moisture and related substance as index, influential factor test [high temperature (away from light, 60 °C) and humidity (25 °C, relative humidity of 90%), light (4 500 lx), setting for 10 days], accelerated test (40 °C, relative humidity of 75%, setting for 6 months) and long-term test (30 °C, relative humidity of 65%, setting for 12 months). RESULTS: The indexes had no significant change in accelerated test and long-term test under high temperature and light; wet weight of capsule particle increased under high humidity. CONCLUSIONS: The preparation period is tentatively scheduled for one year in dry and closed place.

**KEYWORDS** Oleanolic acid; Bioadhesive sustained-release capsules; Content determination; Stability

客观;并以体外的释放度为主要指标,将实验结果进行线性回归,取得了较好的结果。

### 3.4 生物黏附材料的选择及评价

卡波姆和HPMC不仅均是缓释制剂的骨架材料,同时还具有生物黏附性能。这些高分子材料与胃肠组织之间的黏附力可以减小胃肠蠕动对药物颗粒的推动作用,同时可能保护胃溃疡或胃炎创面免受药物的刺激。选用这两种生物黏附材料制备氯波必利生物黏附缓释片,主药可以在3 h内缓慢释放,其生物黏附作用能增加药物与吸收膜之间的接触,促进药物吸收,因而有助于提高氯波必利的生物利用度。生物黏附性能的体外评价方法有测定最小剥离力、组织留存率、Rarga's法等。本研究采用的Rarga's法是在文献的基础上进一步改进而来,以自制的黏附力测定装置测定氯波必利生物黏附缓释片的生物黏附力,方法简单,且重现性较好。

<sup>△</sup> 基金项目:贵州省科技计划项目(No.黔科合SY字[2013]3057);贵阳市科技计划项目(No.筑科合同[2013204]4-3);贵州省中药现代化科技产业研究开发专项(No.黔科合中药字[2011]5081)

\* 硕士研究生。研究方向:制剂新剂型新技术及新药开发。电话:0851-6908468。E-mail:575858344@qq.com

# 通信作者:副教授。研究方向:制剂新剂型新技术及新药开发。电话:0851-6908468。E-mail:mailofzl@126.com

本制剂制备工艺简单,所研制的氯波必利生物黏附缓释片能够达到快速起效、缓慢释放的目的,具有重要的科学意义和临床应用前景。

### 参考文献

- [1] 韩远源.门诊患者消化道疾病流行病学调查[J].现代医学,2013,13(9):150.
- [2] 贾红生.氯波必利的临床应用及不良反应[J].社区医学杂志,2009,7(9):55.
- [3] 王颖,范颖,金方.抗病毒药物新型给药系统的研究进展[J].中国医药工业杂志,2013,44(5):502.
- [4] 赵丽萍,刘丽涛.正交试验筛选伊曲康唑微乳凝胶处方[J].山西医药杂志,2013,42(7):817.
- [5] 张多,徐启安.磷酸可待因缓释片处方正交设计法研究[J].中国中医药咨讯,2011,3(23):413.
- [6] 张毕奎,苏芬丽,向大雄,等.格列齐特生物黏附缓释片的研制及其体内体外评价[J].中国药理学杂志,2007,42(12):910.
- [7] Rao KVR, Buri P. A novel in situ method to test polymers and coated microparticles for bioadhesion[J]. *Int J Pharm*, 1989, 52(3):265.

(收稿日期:2013-08-02 修回日期:2013-11-22)