

星点设计-效应面法优选银杏叶双层渗透泵控释片处方工艺

陈岩¹, 郭迎新², 杨星钢^{3*}

(1. 铁岭市中医医院, 辽宁 铁岭 112000; 2. 沈阳市第四人民医院, 沈阳 110031;
3. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

[摘要] 目的: 优选银杏叶双层渗透泵控释片的处方工艺, 为改善该制剂的临床用药安全性和有效性提供参考。方法: 以总黄酮醇苷的累积释放率为评价指标, 通过单因素试验筛选含药层、助推层和包衣液处方, 利用 f_2 相似因子法进行相似性判断。选择包衣液中 PEG4000 用量、包衣增重及助推层 PEO 用量为自变量, 药物释放曲线的相关系数和 16 h 内累积释放率为因变量, 采用星点设计-效应面法优选银杏叶双层渗透泵控释片的处方。结果: 最优处方为助推层中聚氧乙烯 120 mg, 包衣液聚乙二醇 4000 用量 1.5 g, 包衣增重 11%; 16 h 内累积释放率 > 90%。结论: 制备的渗透泵控释制剂释放曲线符合要求, 线性良好($r=0.9964$)。优选的处方工艺稳定可行, 可推广于银杏叶双层渗透泵控释片的工业化生产。

[关键词] 银杏叶提取物; 双层渗透泵片; 总黄酮醇苷; 相似因子法

[中图分类号] R283.6; R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)05-0020-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050020

Optimization of Formulation Process of Ginkgo Folium Bi-layer Osmotic Pump Controlled-release Tablets by Central Composite Design-response Surface Methodology CHEN Yan¹, GUO Ying-xin², YANG Xing-gang^{3*} (1. Tieling Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tieling 112000, China; 2. Shenyang the Fourth Hospital of People, Shenyang 110031, China; 3. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation of Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump controlled-release tablets. **Method:** With accumulative release rate of total flavonol glycosides as index, single-factor tests were adopted to screen formulations of drug-layer, push-layer and coating solution, drug release behavior was evaluated by similarity factor method. Taking the amount of PEG4000 in coating solution, coating weight and the amount of polyoxyethylene in push-layer as independent variables, linearity of release curve and accumulative drug release in 16 h as dependent variables, central composite design-response surface methodology was applied to optimize formulation. **Result:** Optimum formula was as follows: polyoxyethylene amount of 120 mg, the amount of PEG4000 of 1.5 g, coating weight of 11%; accumulative release of total flavonol glycosides in 16 h was above 90%. **Conclusion:** Release curve of this preparation meets requirements with correlation coefficient of 0.9964. This optimized formulation is stable and suitable for industrial production of Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump controlled-release tablets.

[Key words] Ginkgo Folium extract; bi-layer osmotic pump tablets; total flavonol glycosides; similarity factor

银杏叶提取物具有拮抗血小板活化因子、抗脑缺血缺氧、降血脂、消除自由基, 松弛支气管平滑肌、抗炎及增强神经系统活性等作用^[1-2], 主要活性成

分为黄酮醇类和萜类内酯。银杏叶片为 2010 年版《中国药典》收载品种, 主要用于治疗冠心病、心绞痛、高血压、高血脂症及脑出血痉挛等证, 防止中风、

[收稿日期] 20141119(001)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2012CB724001); 国家重点实验室开放基金项目(SKL2010Z0301)

[第一作者] 陈岩, 副主任中药师, 从事中药新剂型及制剂工艺流程研究, Tel: 024-77302780, E-mail: wang728@hotmail.com

[通讯作者] * 杨星钢, 副教授, 硕士生导师, 从事药物新剂型与中药现代化研究, Tel: 024-23986313, E-mail: yangxg123@163.com

心肌梗塞、老年脑血管病、痴呆等^[3]。目前银杏叶上市品种多为片剂、胶囊剂等普通剂型,存在服用次数多、血药浓度波动大、不方便患者长期服用等缺点。缓控释给药系统通过使用制剂技术与缓控释辅料联合控制药物释放,获得平稳的血药浓度和较长的药效时间,可减少制剂的服药次数,提高患者依从性,对于需要长期服药的心血管系统疾病患者意义较大^[4]。本实验选取银杏叶提取物为模型药物,将其制备成日服1次的双层渗透泵控释片,以提高药物的安全性、有效性、适应性和可控性。

1 材料

UV-9100型紫外分光光度计(北京瑞利分析仪器公司),AR1140型电子分析天平(奥豪斯国际贸易上海有限公司),TDP型单冲式压片机(上海第一制药机械厂),101-2AB型电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司),RCZ-6B型药物溶出度仪, BY-300A型小型包衣机和 YPD-200C型片剂硬度仪均购自上海黄海药检仪器厂。银杏叶提取物(江苏康缘药业股份有限公司提供,批号20110905),羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M)和聚氧乙烯(PEO)购自上海卡乐康辅料有限公司,微晶纤维素(日本旭化成制药株式会社),乙酸纤维素(CA,中国医药集团上海化学试剂公司),十二烷基硫酸钠(SDS,天津市博迪化工有限公司),聚乙二醇(PEG,天津市科密欧化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 制备工艺 取银杏叶提取物,按2010年版《中国药典》处方量计算每片含主药240 mg。称取过80目筛的主药与含药层辅料,充分混合,作为含药层备用。称取过80目筛的助推层辅料,加入氧化铁红充分混合,制成红色的助推层备用。采用10号浅凹冲压片,填装含药层进行预压,加入助推层压片,得到片芯。采用包衣锅进行包衣,固定包衣工艺参数为包衣锅直径20 cm,包衣锅转速 $30 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,垂直倾角30度,温度约 $35 \text{ }^\circ\text{C}$,包衣液输入速度约 $7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,压力 $6.078 \times 10^5 \sim 8.104 \times 10^5 \text{ Pa}$,包至片芯外衣膜增重达到预定要求为止。置于 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 烘箱中烘12 h,在含药层一侧膜打孔,得银杏叶提取物渗透泵控释片。

2.2 检测波长的建立 称取银杏叶提取物适量,用0.5% SDS溶液溶解,配成 $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 药物溶液。另同法配置相应空白辅料溶液,超声后过滤,取续滤液,于200~400 nm进行紫外扫描,结果表明原料药在266 nm处有最大吸收,与文献[5]报道的银杏总

黄酮醇苷的吸收峰相一致,且制剂中空白辅料在此处无吸收干扰,故选择检测波长266 nm。

2.3 释放度的测定 按《中国药典》2010年版第二部附录X D溶出度测定第一法,以0.5% SDS溶液900 mL为溶出介质,转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,温度 $(37 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$,按设定时间点取样10 mL,过 $0.8 \text{ } \mu\text{m}$ 微孔滤膜,同时补加同温等体积介质。续滤液用空白介质稀释至适宜浓度,于266 nm处测定吸光度(A),计算累积释放率^[6-7]。采用相似因子 f_2 法评价各处方体外释放曲线间的相似性。

2.4 含药层处方单因素试验考察

2.4.1 助悬剂种类 固定处方中主药240 mg及辅料用量、包衣工艺,考察加入HPMC K4M, PEO N10和PEO N750各40 mg作为助悬剂时对药物释放情况的影响,见图1。结果发现助悬剂种类对释放度具有一定影响,由于HPMC K4M吸水膨胀导致药片变形且会明显阻滞药物释放,PEO N750吸水速率慢会导致药物前期释放慢,故选择PEO N10为助悬剂。

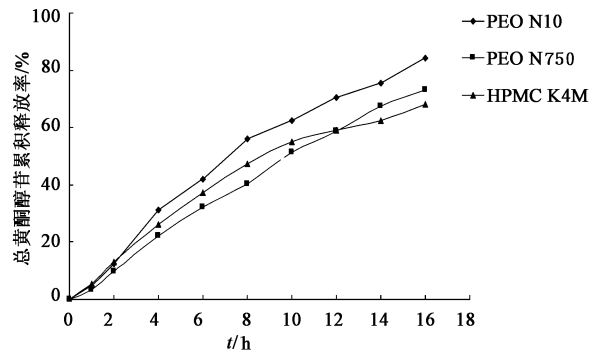


图1 助悬剂种类对银杏叶双层渗透泵控释片释放度的影响
Fig. 1 Effect on suspending agents on release of total flavonol glycosides in Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

2.4.2 助悬剂用量 固定处方中主药240 mg及辅料用量、包衣工艺,考察PEO N10用量(10, 20, 40 mg)对药物释放度的影响,见图2。结果发现不同用量PEO N10对释放度无显著影响。当用量增至40 mg时,药物释放减慢,且最终释放量不完全。这可能是因为随着含药层PEO N10用量加大,单位体积含药量减少,药物释放随之变慢,故初步选择PEO N10用量20 mg。

2.4.3 促渗剂用量 固定处方中主药240 mg及辅料用量、包衣工艺,考察不同用量氯化钠(10, 30, 60 mg)作为渗透压调节剂对药物释放度的影响。结果发现不同用量氯化钠对释放度无显著影响,但由于处方中主药可压性较差,适当加入氯化钠可改善药

物的可压性,故选择其用量 30 mg。

2.5 助推层处方单因素试验考察

2.5.1 助推剂种类 固定处方中主药 240 mg 及辅料用量、包衣工艺,考察 PEO-N80, PEO-N12K 和 PEO-WSR303 各 100 mg 作为助推剂对药物释放度的影响。结果显示不同类型 PEO 对释放度有一定影响,PEO 平均相对分子质量越大,助推力越大,释药越完全;同时随着 PEO 相对分子质量的增大,可压性越好,故选择 PEO-WSR303 作为助推剂。

2.5.2 助推剂用量 固定处方中主药 240 mg 及辅料用量、包衣工艺,考察 PEO-WSR303 加入量(50, 100, 150 mg)对药物释放度的影响,见图 2。结果显示 PEO-WSR303 用量对释放度有显著性影响,随用量的增加,药物释放变快。当 PEO-WSR303 用量减少时,无法维持有效的释药动力,且不易压片,故选择用量 100 mg。

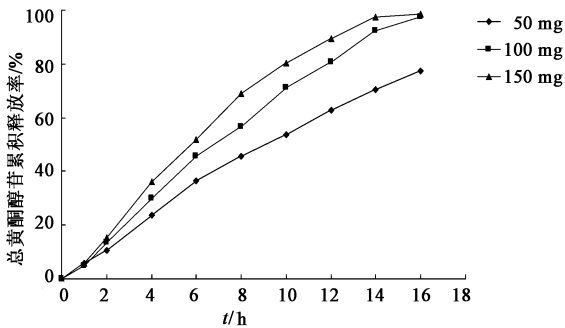


图 2 助推剂用量对银杏叶双层渗透泵控释片释放度的影响
Fig. 2 Effect of the amount of polyoxyethylene on release of total flavonol glycosides in Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

2.5.3 促渗剂用量 固定处方中主药 240 mg 及辅料用量、包衣工艺,考察在助推层中加入不同量氯化钠(10, 30, 50 mg)作为渗透压调节剂对药物释放度的影响。结果显示不同用量氯化钠对释放度无显著影响,为了保持一定的可压性,选择氯化钠用量 30 mg。

2.6 包衣液处方单因素试验考察

2.6.1 致孔剂种类 固定片芯处方,保持包衣增重一致,考察不同相对分子质量 PEG 作为致孔剂对药物释放度的影响,见图 3。结果显示选用 PEG400 和 PEG1500 作致孔剂时前期释放较快,且不能很好控制释药行为,故选择 PEG4000 为致孔剂。

2.6.2 致孔剂用量 固定片芯处方和 CA 用量,保持包衣增重一致,考察选择不同比例 CA 与 PEG4000 作为包衣材料对药物释放度的影响,见图 4。结果显示药物释放速率随着致孔剂 PEG4000 用

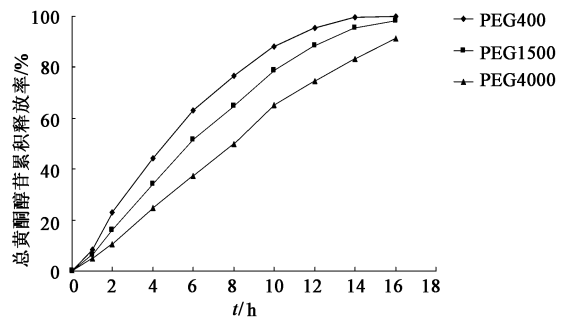


图 3 致孔剂种类对银杏叶双层渗透泵控释片释放度的影响
Fig. 3 Influence of pore-forming agents on on release of total flavonol glycosides in Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

量的增加而加快,故选择 CA-PEG4000(30:1)。

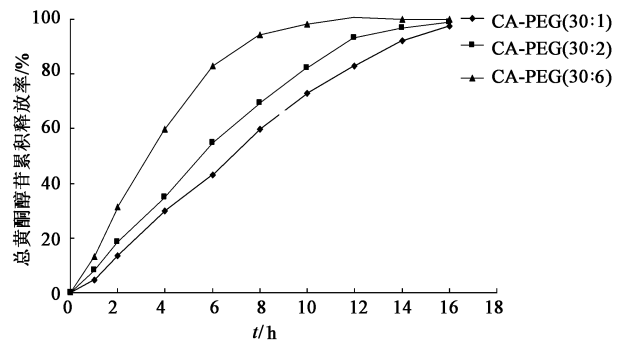


图 4 致孔剂用量对银杏叶双层渗透泵控释片释放度的影响
Fig. 4 Influence of pore-forming agent amount on release of total flavonol glycosides in Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

2.6.3 包衣增重 固定片芯和包衣液,考察衣膜增重分别为 8%, 10%, 12% 时对药物释放度的影响,见图 5。结果显示不同包衣增重对释放度有显著影响,随着包衣增重的增大,衣膜厚度增加,药物释放变慢,故选择包衣增重 10%。

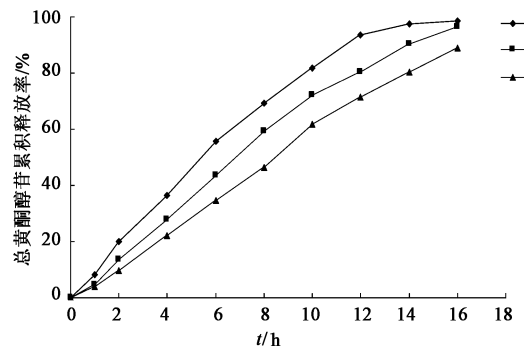


图 5 包衣增重对银杏叶双层渗透泵控释片释放度的影响
Fig. 5 Influence of coating weight on release of total flavonol glycosides in Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

2.7 处方优化

2.7.1 星点设计^[8-9] 单因素试验发现银杏叶渗透泵控释片的体外释放行为受包衣液中 PEG4000 用

量,包衣增重及助推层 PEO 用量的影响较大,故选择包衣液中 PEG4000 用量、包衣增重及助推层 PEO 用量为考察因素。当致孔剂 PEG 增加时,药物释放会增加,增加到一定程度时药物释放将不符合零级释放曲线,故 PEG 用量 0~4 g。渗透泵制剂中药物的释放速度主要取决于药物吸水速度,这与包衣增重直接相关,包衣增重过小,释放度的重复性很差;包衣增重过大,增加包衣时间并会影响包衣效果,故选择包衣增重 8%~12%。双层渗透泵的推力主要来源于助推层,助推层含量过低时推力不足,助推层含量过高会增加片重,故选择助推层 PEO 用量 50~150 mg。固定处方中药物量 240 mg,以药物释放曲线的相关系数和 16 h 内累积释放率为评价指标,因素水平代码值见表 1,试验安排及结果见表 2。

表 1 银杏叶双层渗透泵控释片处方工艺星点试验因素水平编码
Table 1 Factor levels coding of central composite test of formulation of Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

水平编码	X_1 PEG4000 用量/g	X_2 包衣增重/%	X_3 PEO 用量/mg
-1.682	0	8	50
-1	0.8	8.8	70.27
0	2	10	100
1	3.2	11.2	129.73
1.682	4	12	150

2.7.2 模型拟合 采用 Design Expert7.0 软件对试验数据进行模型拟合,发现二次多项式拟合最优,对数据进行回归,得方程为 $Y_1 = 1.00 - 5.86 \times 10^{-3} X_1 + 6.24 \times 10^{-4} X_2 - 3.05 \times 10^{-4} X_3 + 1.50 \times 10^{-3} X_1 X_2 - 5.59 \times 10^{-5} X_1 X_3 + 2.81 \times 10^{-5} X_2 X_3 - 1.59 \times 10^{-3} X_1^2 - 1.84 \times 10^{-4} X_2^2 + 4.76 \times 10^{-7} X_3^2$ ($P < 0.0001, R^2 = 0.9305$), $Y_2 = 18.13 + 10.53 X_1 + 10.28 X_2 + 0.45 X_3 + 0.27 X_1 X_2 - 0.04 X_1 X_3 - 0.01 X_2 X_3 - 1.48 X_1^2 - 0.59 X_2^2 - 1.03 \times 10^{-3}$ ($P < 0.0001, R^2 = 0.9403$)。按二次多项式拟合方程,固定 3 个自变量之一为中值,采用 Origin 8.0 软件绘制任意两因素对各评价指标的三维效应面图,见图 6。

2.7.3 处方优化验证 各效应面对应的自变量最优区域取交集,得最优处方区域为 X_1 0.8~2.2 g, X_2 9%~11%, X_3 90~130 mg。取优化处方区域的中心点为最优处方,即助推层 PEO 用量 120 mg,包衣液 PEG4000 用量 1.5 g,包衣增重 11%,按此条件制备 3 批样品,结果各样品的体外释放曲线线性良好 ($r = 0.9964$),累积释放率 97.19%。 Y_1 和 Y_2 实

表 2 银杏叶双层渗透泵控释片处方工艺星点试验分析

Table 2 Central composite analysis of formulation of Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

No.	X_1	X_2	X_3	释放曲线的相关系数(Y_1)	16 h 内累积释放率(Y_2)/%
1	-1	-1	-1	0.9943	90.91
2	1	-1	-1	0.9872	98.75
3	-1	1	-1	0.9961	84.98
4	1	1	-1	0.9952	96.33
5	-1	-1	1	0.9947	96.45
6	1	-1	1	0.9772	100.00
7	-1	1	1	0.9981	91.00
8	1	1	1	0.9916	93.19
9	-1.682	0	0	0.9894	85.39
10	1.682	0	0	0.9805	100.00
11	0	-1.682	0	0.9855	99.10
12	0	1.682	0	0.9957	93.47
13	0	0	-1.682	0.9942	92.64
14	0	0	1.682	0.9909	99.44
15	0	0	0	0.9931	96.42
16	0	0	0	0.9929	98.89
17	0	0	0	0.9932	97.84
18	0	0	0	0.9922	98.11
19	0	0	0	0.9943	98.96
20	0	0	0	0.9923	99.05

际值与预测值偏差分别为 -0.29% 和 -1.09%,说明建立的模型具有良好的预测效果。

3 讨论

银杏叶提取物属于难溶性药物,所含成分复杂,且活性成分含量较低,市售的普通制剂由于主药含量低,且服用次数频繁,维持稳定血药浓度的时间短,大大减低了药物的生物利用度,影响药物疗效。本文制备了银杏叶双层渗透泵控释片可避免上述问题,大大提高了药物的有效性。此外在测定药物体外释放度时,本文选择总黄酮醇苷为检测指标,方便且准确。由于银杏叶提取物中含有大量的糖类,吸水易变黏,物料成坨状,不宜制粒,故在处方工艺摸索过程中采用粉末直接压片法压片。通过单因素试验考察发现助推剂、包衣液致孔剂和包衣增重对药物释放影响显著,采用星点设计-效应面法进行处方优化及验证,结果实测值与预测值基本一致,无明显差异,说明该法具有较好的预测性。

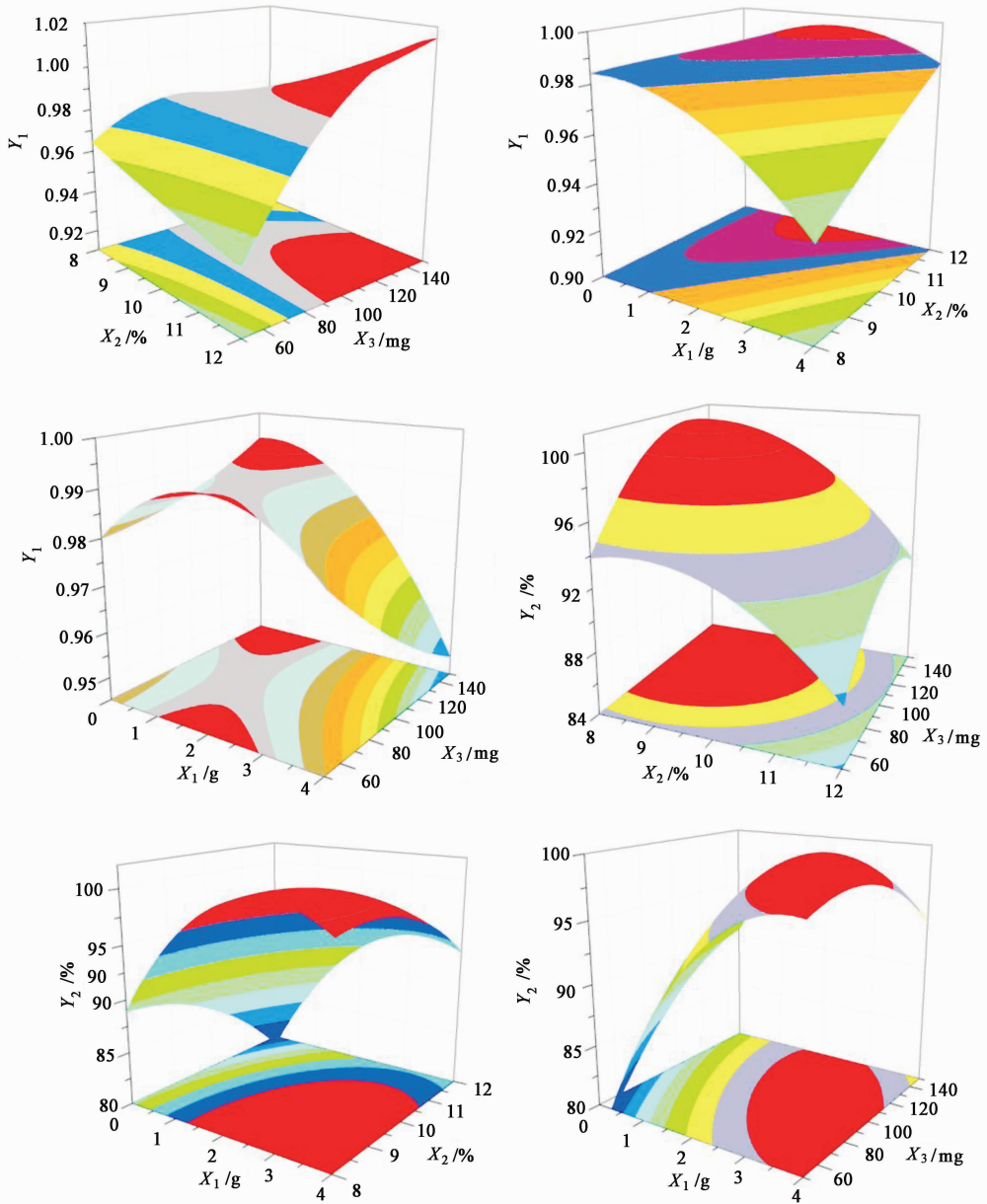


图 6 PEG4000 用量、包衣增重及 PEO 用量对银杏叶双层渗透泵控释片处方工艺的影响
Fig. 6 Influence of coating weight, amounts of PEG4000 and polyoxyethylene on formulation of Ginkgo Folium bi-layer osmotic pump tablets

[参考文献]

[1] 顾学裘. 银杏药学研究与临床开发[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 231.

[2] 金鑫. 银杏叶提取物药理研究进展[J]. 天津药学, 2012, 24(2): 69-71.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1079-1080.

[4] 赵春宝, 李志雄, 江蔚新. 中药缓控释给药系统研究进展[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(18): 33-35.

[5] 唐于平, 王颖, 楼凤昌, 等. 银杏叶中的黄酮醇苷类成分[J]. 药学学报, 2000, 35(5): 363-366.

[6] 郭迎新, 潘卫三, 李非, 等. 不同检测方法在银杏叶缓释制剂处方设计中的比较研究[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 32(3): 157-160.

[7] 郭迎新, 李非, 赵倩倩, 等. 正交设计法优选银杏黄酮凝胶骨架片处方工艺[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 39-44.

[8] 刘玲, 李小芳, 文怡静, 等. 星点设计-效应面法优选穿心莲提取物-β-环糊精包合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 22-25.

[9] 李江, 杨星钢, 荆恒攀, 等. 星点设计-效应面法优化银杏叶总黄酮双层渗透泵控释片处方[J]. 中草药, 2014, 45(12): 1702-1708.

[责任编辑 刘德文]