

Box-Behnken 设计-效应面法优化罗布麻 压制包衣脉冲片的处方工艺

吴璐, 高文军, 黄潇, 罗永明, 杨华生*

(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:** 研制罗布麻压制包衣脉冲片。**方法:** 采用干法压制包衣法制备罗布麻脉冲片, 以释药时滞和 7 h 累积释放率为评价指标, 采用 Box-Behnken 设计试验考察羧甲基淀粉钠-甘露醇、氢化蓖麻油-聚乙二醇 6000 及包衣重-片芯重对方工艺的影响, 通过二项式方程拟合建立指标与因素之间的函数关系, 效应面法优化罗布麻压制包衣脉冲片处方, 并对优选处方进行验证。**结果:** 释药时滞和 7 h 累积释放率与考察因素间均可用二项式方程拟合, 相关系数分别为 0.979 8, 0.955 4。最佳处方为羧甲基淀粉钠-甘露醇(1:1), 氢化蓖麻油-聚乙二醇 6000(5.38:1), 包衣片重-片芯重(1:1), 制备的罗布麻压制包衣脉冲片时滞约 5 h, 药物在 6~8 h 内近似零级释放, 释药时滞和 7 h 累积释放率实测值与预测值的偏差分别为 3.61%, -1.42%。**结论:** 按 Box-Behnken 设计-效应面法优选处方制备的罗布麻压制包衣脉冲片具有良好的定时脉冲效果。

[关键词] 罗布麻; 脉冲片; Box-Behnken 设计-效应面法; 单因素试验; 体外释放度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)03-0028-04

[doi] 10.11653/syjf2014030028

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131128.1406.002.html>

[网络出版时间] 2013-11-28 14:06

Optimization of Preparation Process of Apocyni Veneti Folium Pulse Compression-Coated Tablets by Box-Behnken Design and Response Surface Methodology

WU Lu, GAO Wen-jun, HUANG Xiao, LUO Yong-ming, YANG Hua-sheng*

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare Apocyni Veneti Folium pulse compression-coated tablets. **Method:** Apocyni Veneti Folium pulse tablets were prepared by dry-compression technique with release lag-time and accumulated release rate in 7 h as evaluation indexes, Box-Behnken design was adopted to investigate effects of ratio of CMS-Na to mannitol in core tablet, hydrogenated castor oil to PEG6000 in coating film and coating weight to core weight on prescription process, functional relationship between indexes and factors was established by binomial equation, prescription of Apocyni Veneti Folium pulse compression-coated tablet was optimized by response surface methodology, and optimized prescription for verification. **Result:** Relationship between indexes (lag-time and accumulated release rate in 7 h) and factors were fitted by binomial equation, regression coefficients of them were 0.979 8 and 0.955 4, respectively. Optimum prescription was as follows: CMS-Na to mannitol (1:1), hydrogenated castor oil to PEG6000 (5.38:1) and coating weight to core weight (1:1); Under these conditions, *in vitro* lag-time of these prepared tablets was about 5 h, then drug released from these tablets within 6-8 h was

[收稿日期] 20130701(008)

[基金项目] 江西省教育厅科技计划项目(GJJ13602);江西省卫生厅中医药科研计划项目(2011A136);江西中医学院课题(2012ZR012)

[第一作者] 吴璐, 硕士, 讲师, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:0791-87118802, E-mail:wulu456@126.com

[通讯作者] * 杨华生, 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:0791-87118645, E-mail:yanghuasheng456@126.com

found to conform to zero-order kinetics and controlled by bulk erosion mechanism. Bias between observed values and predicted values of lag-time and cumulative release rate in 7 h were 3.61% and -1.42%, respectively.

Conclusion: These prepared Apocyni Veneti Folium pulse compression-coated tablets had an ideal timing pulse release effect.

[**Key words**] Apocyni Veneti Folium; pulse-release tablets; Box-Behnken design-response surface methodology; single factor test; *in vitro* release

罗布麻具有平肝安神、清热利水之功效,临床主要用于高血压头晕、心悸^[1]。高血压一般在凌晨2~3点发作,具有明显的生物节律性,拟将罗布麻作为中药定时脉冲给药系统的模型药物。压制包衣为干法包衣的主要方式,一般采用两台压片机联合,一台压制一台包衣。与湿法包衣相比,干法包衣具有工艺简单、生产流程短、自动化程度高、能源消耗少等优点^[2-3]。本实验采用干法包衣技术制备罗布麻压制包衣脉冲片,通过 Box-Behnken 设计-效应面法优化其处方工艺,为制备具有时滞后药物快速释放特性的罗布麻制剂提供参考。

1 材料

THP-10 型花篮式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司),752 型紫外-可见分光光度计(上海欣茂仪器有限公司)。芦丁对照品(中国食品药品检定研究院,批号 10080-20707),罗布麻叶(购自北京同仁堂饮片有限公司,产地吉林,经江西中医药大学付小梅副教授鉴定为夹竹桃科植物罗布麻 *Apocynum venetum* L. 的干燥叶,水提纯化后得罗布麻叶精制物),微晶纤维素、羧甲基淀粉钠(MCC, CMS-Na, 上海凤鸿医药科技有限公司),甘露醇(北京索莱宝科技有限公司),硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、氯化蓖麻油(国药集团化学试剂有限公司),聚乙二醇(PEG)6000(南京威尔化工有限公司),水为去离子水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 片芯的制备 取适量罗布麻叶精制物粉末和羧甲基淀粉钠、甘露醇、微晶纤维素等辅料,混合均匀,加入适量 5% PVP 乙醇溶液(5 g PVP k30 溶于 100 mL 无水乙醇中)作为黏合剂,制软材,过 20 目筛挤压制粒,采用 6.0 mm 平冲,控制片芯硬度(49.0 ± 4.9) N,得 100 mg 的片芯。

2.2 外层包衣粉末的制备 将氯化蓖麻油与聚乙二醇 6000 混合,置 98 °C 水浴加热,待熔融后,搅拌 15 min,混匀后倾倒在表面皿中,室温冷却固化,研磨粉碎,过 100 目筛,即得。

2.3 脉冲片的制备 将 1/3 的外层包衣粉末置 10 mm 冲模中,铺平;将片芯置于粉末中央,再将 2/3 的外层包衣粉末加入冲模中,控制硬度(49.0 ± 4.9) N,压制,即得。

2.4 标准曲线的制备 精密称取 120 °C 干燥至恒重的芦丁对照品 10.0 mg,置于 50 mL 量瓶中,加适量 50% 甲醇振荡使溶解并稀释至刻度,摇匀,得对照品储备液。精密量取该储备液 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL,分别置于 25 mL 量瓶中,各精密加入 5% 亚硝酸钠溶液 1 mL,摇匀,放置 6 min,加 10% 硝酸铝溶液 1 mL,摇匀,放置 6 min,加 10% 氢氧化钠 10 mL,摇匀,加 50% 甲醇定容至刻度,摇匀,以相应试剂作空白,于 510 nm 处测定吸光度(A),以质量浓度为横坐标,A 为纵坐标,得回归方程 $A = 10.98C + 0.0025$ ($r = 0.9999$),线性范围 0 ~ 0.048 g·L⁻¹。本方法精密度、重复性试验的 RSD 分别为 1.0%, 1.2%;平均回收率 98.25%, RSD 2.1%;样品溶液显色后在 2 h 内稳定。

2.5 体外释放度的测定 采用转篮法(《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第一法)测定溶出度。将经脱气处理的蒸馏水 500 mL 注入溶出杯中,加温使溶出介质温度保持(37 ± 0.5) °C,转速 50 r·min⁻¹,取罗布麻压制包衣脉冲片 6 片,于预定时间点取样 6 mL,随即补充等温等体积蒸馏水,重复操作,溶出液按 2.4 项下方法于 510 nm 处测定总黄酮含量。

2.6 Box-Behnken 设计-效应面法优化处方 在单因素试验基础上,选择羧甲基淀粉钠-甘露醇、氯化蓖麻油-聚乙二醇 6000 及包衣重-片芯重为自变量,脉冲片时滞(Y_1)和 7 h 累积释放率(Y_2)为因变量,采用 Design Expert 7.1.3 设计软件安排三因素三水平的试验方案,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2。

以拟合度(r)和置信度(P)作为模型判定标准,通过对试验数据进行模型拟合,显示 Y_1 和 Y_2 均符合二次多项式模型,拟合方程分别为 $Y_1 = 10.125 - 5.881X_1 - 1.027X_2 - 0.577X_3 + 0.302X_1X_2 +$

表 1 罗布麻压制包衣脉冲片处方工艺
Box-Behnken 试验因素水平

水平编码	X_1 $m_{\text{CMC-Na}}:m_{\text{甘露醇}}$	X_2 $m_{\text{氢化蓖麻油}}:m_{\text{PEG6000}}$	X_3 $m_{\text{包衣片}}:m_{\text{片芯}}$
-1	1	2	3
0	2	4	6
1	1	2	3

表 2 罗布麻压制包衣脉冲片处方工艺 Box-Behnken 试验安排

No.	X_1	X_2	X_3	时滞/h	7 h 累积释放率/%
1	1	2	2	5.01	80.15
2	3	2	2	2.56	93.49
3	1	6	2	6.14	10.43
4	3	6	2	6.11	15.89
5	1	4	1	3.93	93.42
6	3	4	1	2.71	97.34
7	1	4	3	5.99	12.34
8	3	4	3	6.01	30.33
9	2	2	1	2.04	82.51
10	2	6	1	4.84	80.14
11	2	2	3	3.33	81.11
12	2	6	3	6.74	5.13
13	2	4	2	3.57	80.14
14	2	4	2	3.38	66.32
15	2	4	2	3.89	88.33
16	2	4	2	3.29	74.32
17	2	4	2	3.78	86.23

$0.310X_1X_3 + 0.076X_2X_3 + 0.897X_1^2 + 0.118X_2^2 + 0.180X_3^2 (r = 0.9798, P < 0.01)$, $Y_2 = -19.255 + 67.879X_1 + 31.481X_2 + 18.663 \times X_3 - 0.985X_1X_2 + 3.51750 X_1X_3 - 9.201X_2X_3 - 16.471X_1^2 - 3.151X_2^2 - 4.239X_3^2 (r = 0.9554, P < 0.01)$, 表明采用二次多项式方程拟合的 r 较高, 模型具有显著性, 但失拟项则无显著性, 故以二次多项式方程为数学模型, 方差分析见表 3, 利用该拟合方程预测最优处方, 绘制效应曲面图见图 1。

由表 3 可知, 压制包衣脉冲片的 Y_1, Y_2 均受 X_2, X_3 影响显著, 与单因素试验结果一致。根据脉冲释放片的设计目的, 将 Y_1 的目标值设定为 5 h, Y_2 为 70% ~ 100%。采用 Design Expert 7.1.3 软件优选的罗布麻压制包衣脉冲片处方为 $X_1 = 1.00, X_2 = 5.38, X_3 = 1.00$ 。按该处方制备 3 批样品, 测定释放

表 3 二次多项式回归方差分析

响应值	方差来源	SS	f	MS	F	P	
Y_1	模型	32.42	9	3.60	18.73	0.0004	
	X_1	1.69	1	1.69	8.80	0.0209	
	X_2	14.82	1	14.82	77.08	< 0.0001	
	X_3	9.14	1	9.14	47.51	0.0002	
	X_1X_2	1.46	1	1.46	7.61	0.0281	
	X_1X_3	0.38	1	0.38	2.00	0.2003	
	X_2X_3	0.093	1	0.093	0.48	0.5092	
	X_1^2	3.39	1	3.39	17.64	0.0040	
	X_2^2	0.95	1	0.95	4.94	0.0615	
	X_3^2	0.14	1	0.14	0.71	0.4269	
	残差	1.35	7	0.19			
	失拟项	1.09	3	0.36	5.56	0.0654	
	纯误差	0.26	4	0.065			
	总体	33.77	16				
	Y_2	模型	16346.68	9	1816.30	8.14	0.0057
		X_1	207.16	1	207.16	0.93	0.3673
		X_2	6365.87	1	6365.87	28.54	0.0011
X_3		6300.03	1	6300.03	28.24	0.0011	
X_1X_2		15.52	1	15.52	0.070	0.7995	
X_1X_3		49.49	1	49.49	0.22	0.6519	
X_2X_3		1354.61	1	1354.61	6.07	0.0432	
X_1^2		1142.36	1	1142.36	5.12	0.0581	
X_2^2		669.15	1	669.15	3.00	0.1269	
X_3^2		75.66	1	75.66	0.34	0.5786	
残差		1561.35	7	223.05			
失拟项		1238.07	3	412.69	5.11	0.0746	
纯误差		323.28	4	80.82			
总体		17908.03	16				

度, 结果见图 2, 与模型预测值 ($Y_1 = 4.99 \text{ h}, Y_2 = 73.52\%$) 进行比较, 3 批片剂的实测值 [$Y_1 = (4.81 \pm 0.10) \text{ h}, Y_2 = (74.58 \pm 4.03)\%$] 与预测值基本一致, 偏差分别为 3.61%, -1.42%, 说明所建立的拟合模型具有良好的预测性。

3 讨论

压制包衣片时常用的包衣材料有氢化蓖麻油、蜂蜡、巴西棕榈蜡, 利用材料溶蚀特性以达到定时释放的目的^[4]。氢化蓖麻油分子结构中含有酯键, 在碱性条件下逐渐水解而溶蚀使药物释放, 而在中性介质中氢化蓖麻油溶蚀并不明显。疏水性材料氢化蓖麻油与亲水性材料聚乙二醇 6000 的比例会影响药物的溶出, 在药物溶出过程中, 聚乙二醇 6000 逐

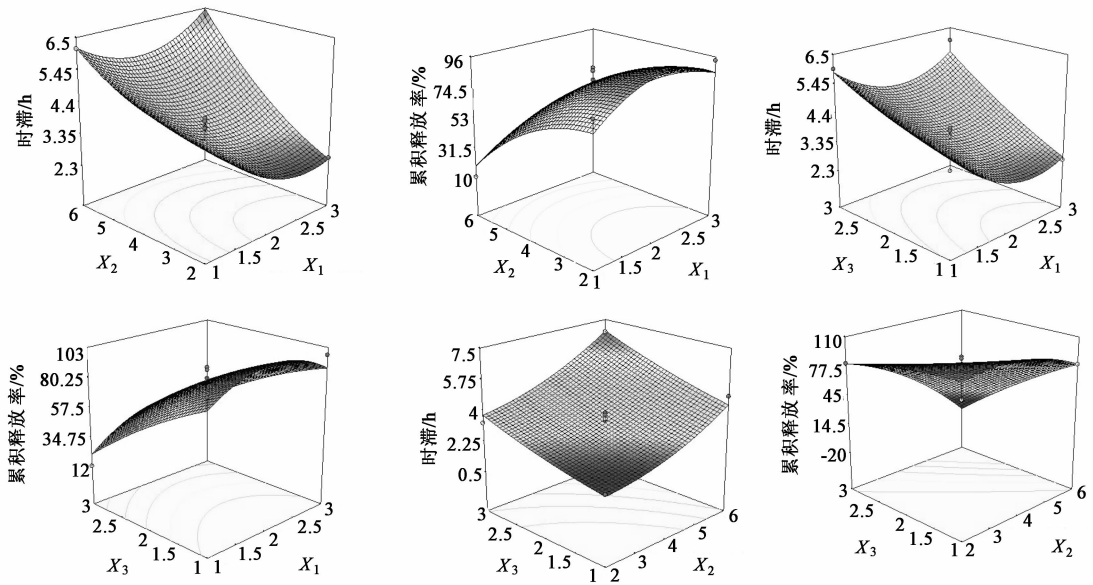


图 1 各因素对罗布麻压制包衣脉冲片处方工艺影响的三维效应曲面

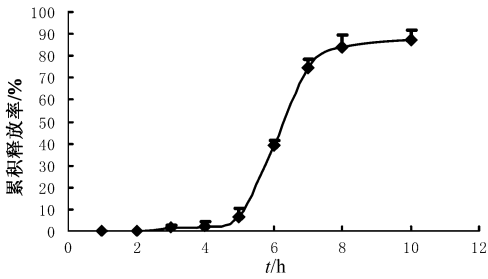


图 2 罗布麻压制包衣脉冲片释药曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

渐被水溶解,导致不溶性的氢化蓖麻油不断脱落,起着致孔剂的作用,研究表明包衣层处方中氢化蓖麻油的比例越大,药物的时滞性越大。

效应面法是评价指标和影响因素间非线性关系的一种试验方法,已被广泛用于中药炮制、提取、制剂工艺评价等产业。利用 Korsmeyer-Peppas 模型“ $M_t/M_\infty = k(t - T)^n$ ”可阐述药物从聚合物中释放的机制, M_t 和 M_∞ 分别为 t 时刻和最终时刻药物累计释放量, k 为根据制剂骨架形状确定的常数, T 是时滞, n 为释放参数(表征释放机制的特征参数,与药物的溶解性及制剂骨架的形状有关,对于圆柱形制剂的药物释放机制当 $n < 0.45$ 时为 Fickian 扩散,

当 $n > 0.89$ 时为骨架溶蚀,当 $0.45 < n < 0.89$ 时则为溶蚀和扩散的协同作用),经拟合结果可知罗布麻压制包衣脉冲片的 $n = 0.53$,表明药物释放机制主要为溶蚀和扩散的协同作用。

[参考文献]

[1] 杨华生,谢富贵,杨乐文,等.罗布麻定时脉冲片的制备及体外释药特性研究[J].中国中药杂志,2011,36(11):1428.
 [2] Kablitz C D, Harder K, Urbanetz N A. Dry coating in a rotary fluid bed [J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 27 (2/3):212.
 [3] Pearnchob N, Bodmeier R. Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit® RS, ethylcellulose and shellac [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 56(3):363.
 [4] Ishino R, Yoshino H, Hirakawa Y, et al. Design and preparation of pulsatile release tablet as a new oral drug delivery system [J]. Chem Pharm Bull, 1992, 40(11):3036.

[责任编辑 全燕]