

星点设计-效应面法优化盐酸青藤碱脉冲片处方的研究

张瑜,白颖*

(河南大学药学院 药物研究所,河南 开封 475004)

摘要:目的 采用星点设计-效应面法优化盐酸青藤碱脉冲片处方。方法 采用干法压制包衣法制备盐酸青藤碱脉冲片,以片芯中羧甲淀粉钠的用量、包衣处方中凝胶材料比例(羟丙甲纤维素:卡拉胶)和凝胶材料用量为考察因素,以释药时滞为考察指标,采用星点设计安排实验,并对指标与因素进行多元线性及二项式数学拟合,通过效应面法预测最佳处方,并对其进行验证。结果 指标与因素之间可采用二项式拟合,相关系数为0.993 7;采用优化条件制备的3种处方的脉冲片均经一定时滞(6 h左右)后药物呈脉冲释放,释药时滞实测值与预测值偏差均在 $\pm 4.43\%$ 以内。结论 盐酸青藤碱脉冲片具有体外定时脉冲释药特性,星点设计-效应面法可用于本制剂的处方优化,所建立的数学模型预测性良好。

关键词:盐酸青藤碱;脉冲释药系统;星点设计-效应面法

中图分类号:R284.2;R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)07-1088-04

Optimization on formulation of sinomenine hydrochloride pulsatile drug delivery tablets by central composite design-response surface method

ZHANG Yu, BAI Ying

(Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475004, China)

Abstract: **Objective** To optimize the formulation of sinomenine hydrochloride pulsatile drug delivery tablets by central composite design-response surface method. **Methods** The tablets containing sinomenine hydrochloride were prepared by dry-compression coating technique. The influence factors included the amount of sodium carboxymethyl starch in core tablets, the ratio of HPMC/carrageenan, and the amount of matrix materials in coating film. The evaluation parameter was lag time. Experiments were done on the central composite design, and the data were simulated using multi-linear equation and second-order polynomial equation. The possibly optimal formulation was predicted by response surface method. The lag time of the tablets prepared under the optimum condition was compared with the predicted. **Results** The lag time was simulated using second-order polynomial equation and the regression coefficient was 0.993 7. The lag time *in vitro* of the tablets prepared under the optimum conditions was about 6 h, then drug released in pulsatile-release character. Bias between the observed and predicted values of the lag time was within $\pm 4.43\%$. **Conclusion** The sinomenine hydrochloride pulsatile tablets could release drug quickly *in vitro* at the predetermined time. Central composite design-response surface method can be used to optimize the formulation and the model developed in this study proves to be highly predictable.

Key words: sinomenine hydrochloride; pulsatile release systems; central composite design-response surface method

盐酸青藤碱是从青风藤中提取的生物碱盐酸盐,可用于风湿及类风湿性疾病的治疗,在临床上已有其缓释制剂正清风痛宁缓释片应用,但普通缓释制剂用于发病具有生理节律特性的疾病治疗存在缺陷^[1],因此,研制盐酸青藤碱脉冲释药系统具有一定

的必要性。脉冲释药系统(pulsatile drug delivery system)是近年发展起来的根据时辰药理学的原理设计的新型控释制剂,用药后经预定的滞后时间,在病发前或疗效最佳时释放药物,适用于心血管病(心肌梗死、高血压、心绞痛)、哮喘、关节僵硬等具有昼

* 收稿日期:2009-11-21

作者简介:张瑜(1972—),男,浙江湖州人,副教授,博士,从事中西药物新型给药系统研究。

Tel: 13569537621 E-mail: zy1219@henu.edu.cn

夜节律性,常在凌晨时发作的疾病治疗^[2~4]。星点设计-效应面法是近年来国内外药学工作者常用的实验设计和优化方法,具有简便、拟合结果预测性好等优点^[5]。因此,本研究以羟丙甲纤维素和卡拉胶为衣膜凝胶材料,采用干法压制包衣法制备盐酸青藤碱脉冲片,通过星点设计-效应面法对其处方进行优化,实现其定时脉冲释药。

1 仪器与试药

UV 2000 型紫外-可见分光光度计(尤尼柯上海仪器有限公司);RCZ-8A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂);17 冲旋转式压片机(上海天和制药有限公司)。

盐酸青藤碱(西安赛邦医药科技有限公司,质量分数 98% 以上);羟丙甲纤维素(HPMC K15M,上海 Colorcon 公司赠送);卡拉胶(CKC101,成都协力魔芋有限公司);其他均为药用级和分析纯。

2 方法与结果

2.1 脉冲片的制备

2.1.1 片芯的制备:将盐酸青藤碱与羧甲淀粉钠、滑石粉等混合均匀,粉末直接压片制得 7 mm 平冲片(片重 100 mg,其中含盐酸青藤碱 40 mg)。

2.1.2 包衣片的制备:将 HPMC、卡拉胶与淀粉等混合均匀,制得衣膜材料,备用;将半量衣膜材料置 9 mm 冲模中,铺平;将片芯置于模孔中央,轻压使其一半进入衣膜层中,再将半量衣膜材料加入冲模中,压片,即得(外层衣膜重 200 mg,硬度在 5~7 kg)。

2.2 体外释放度测定方法

2.2.1 标准曲线的建立:精密称取盐酸青藤碱,用新鲜脱气纯化水为介质,配制质量浓度分别为 2.03、4.06、8.12、16.24、32.48、48.72 mg/L 溶液,于 265 nm 波长处测定吸光度,线性拟合得标准曲线方程 $A = 0.0118C + 0.0019$, $r = 0.9999$,表明在此介质中,盐酸青藤碱吸光度与其质量浓度线性关系良好。

2.2.2 精密度试验:3.04、12.16、45.6 mg/L 盐酸青藤碱溶液分别于日内测定 5 次及连续测定 5 d,计算日内和日间精密度:日内精密度均小于 0.85%,日间精密度均小于 1.25%。

2.2.3 回收率试验:精密称取盐酸青藤碱和辅料,配成质量浓度分别为 3.04、12.16、45.6 mg/L 溶液,测定吸光度,计算得平均回收率为 $(99.14 \pm 1.15)\%$ 。

2.2.4 体外释放度测定及数据处理:取脉冲片按《中国药典》2005 年版二部附录 XC 项下第一法(转

篮法)操作,介质为 500 mL 纯化水,温度 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速 100 r/min,于规定时间取样 5 mL(同时补充等温等量纯化水),测定吸光度,计算药物累积释放率。对于脉冲释药系统,释药时滞(t_{lag})通常用药物累积释放达 10% 的时间表示^[6]。体外释放度测定发现,各处方因素制得脉冲片均为一定时滞后药物较快释放完全,采用统计软件 SPSS16.0 对其时滞前后的释药数据进行 logistic 方程拟合,并根据拟合方程计算 t_{lag} 。

2.3 星点设计处方及模型拟合:在预试验的基础上,确定片芯中羧甲淀粉钠用量(X_1 , mg)、外层衣膜中 HPMC/卡拉胶比例(X_2)和衣膜中凝胶材料用量占衣膜质量的比例(X_3 , %)为考察因素及其水平范围(表 1),根据星点设计处方(表 2),制备脉冲片,测定其体外释放度,计算 t_{lag} 作为考察指标。

表 1 各因素水平的代码值及实际物理量

Table 1 Levels of independent variables in coded and physical forms

水平	羧甲淀粉钠 用量/mg	衣膜中 HPMC/ 卡拉胶比例	衣膜中凝胶 材料用量/%
-1.732	30.0	1.00	20.0
-1	34.2	1.85	26.3
0	40.0	3.00	35.0
1	45.8	4.25	43.7
1.732	50.0	5.00	50.0

以释药时滞(Y)为因变量, X_1 、 X_2 和 X_3 为自变量,采用 SPSS16.0 软件进行多元线性回归和二次多项式回归拟合,结果多元线性方程 $Y = -3.424 - 0.0323X_1 + 1.560X_2 + 0.148X_3$, $r = 0.9776$;二次多项式方程: $Y = -7.939 - 0.0217X_1 + 2.28X_2 + 0.350X_3 + 4.91 \times 10^{-4}X_1^2 - 0.148X_2^2 - 0.00381X_3^2 - 0.0153X_1X_2 - 1.02 \times 10^{-4}X_1X_3 + 0.0226X_2X_3$, $r = 0.9937$ 。

采用二次多项式方程拟合的相关系数较高,以其为数学模型,应用 Origin 7.0 软件绘制三维效应面和二维等高线图,结果见图 1。由于在上述图中,仅能表达含 2 个自变量的函数,因此,在所考察的 3 个自变量中应固定一个对因变量影响最小的参数(一般设其中值为中值)^[4]。方程拟合时发现,在所考察范围,片芯中羧甲淀粉钠用量(X_1)对时滞影响较小($P > 0.1$),因此,选择 X_1 为 40 代入多项式方程,绘制 Y 对 X_2 和 X_3 的三维效应面图和二维等高线图。

2.4 处方优化及验证:考虑到盐酸青藤碱为风湿性关节炎治疗用药,此类疾病在 5:00—6:00 时症状较为严重,俗称晨僵,而脉冲片用药时间设计为睡前晚

表2 实验设计及脉冲片释药时滞数据

Table 2 Experimental design with experimentally determined data of t_{lag}

编号	片芯中羧甲淀粉钠用量/mg	衣膜中 HPMC/卡拉胶比例	衣膜中凝胶材料用量/%	t_{lag}/h
1	34.2	1.85	26.3	2.083
2	45.8	1.85	26.3	1.882
3	34.2	4.25	26.3	5.585
4	45.8	4.25	26.3	4.993
5	34.2	1.85	43.7	4.587
6	45.8	1.85	43.7	4.399
7	34.2	4.25	43.7	9.034
8	45.8	4.25	43.7	8.388
9	30.0	3.00	35.0	5.728
10	50.0	3.00	35.0	5.156
11	40.0	1.00	35.0	1.687
12	40.0	5.00	35.0	7.904
13	40.0	3.00	20.0	2.778
14	40.0	3.00	50.0	6.292
15	40.0	3.00	35.0	5.484
16	40.0	3.00	35.0	5.418
17	40.0	3.00	35.0	5.241
18	40.0	3.00	35.0	5.686
19	40.0	3.00	35.0	5.341
20	40.0	3.00	35.0	5.660

上10点左右,因此,其 t_{lag} 应控制在6h左右,以保证在疾病发作时药物能充分释放吸收,发挥最佳治疗效果。为考察前面模型拟合得到数学方程的预测性,在图1中时滞6h左右区域内选择3个点作为优化处方(分别为处方1— X_2 为5, X_3 为25%;处方2— X_2 为4, X_3 为30%;处方3— X_2 为3, X_3 为40%)。2个处方中 X_1 均为40.0,制备脉冲片并

测定其体外释放度,进行模型验证,每个处方均制备3批,结果见图2和表3。

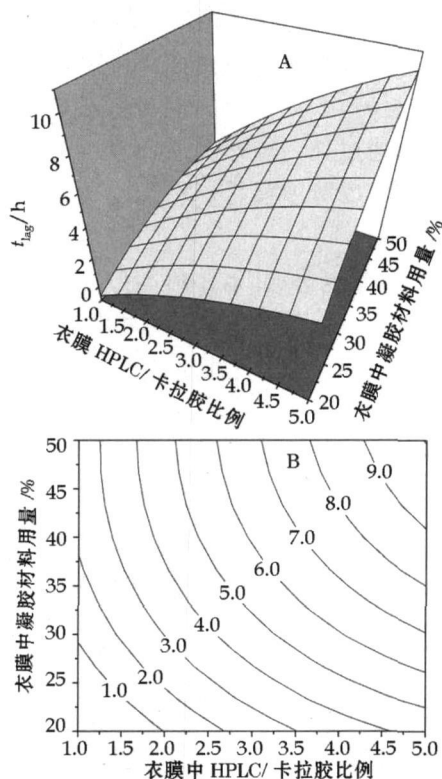
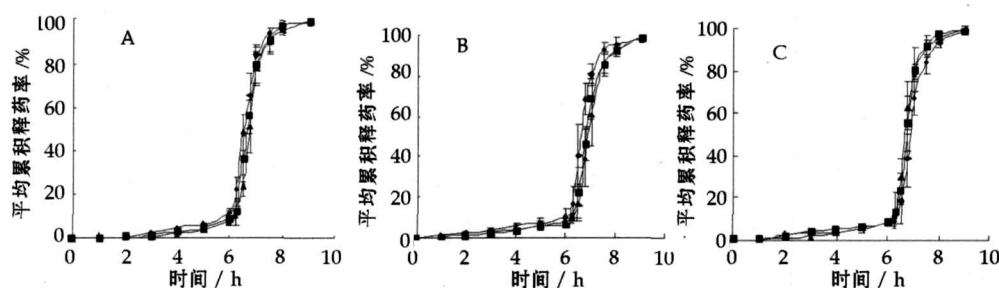


图1 释药时滞与衣膜中 HPMC/卡拉胶比例和凝胶材料用量两因素的三维效应面图(A)和二维等高线图(B)

Fig. 1 Three-dimensional response surface (A) and two-dimensional contour maps (B) of t_{lag} with ratio of HPMC/carrageenan and amount of matrix materials in coating film

A-处方1 B-处方2 C-处方3

A-formulation 1 B-formulation 2 C-formulation 3

图2 验证处方的释药曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 2 Release curves of formulations for validation ($\bar{x} \pm s, n=3$)

可以看出3个处方制备的盐酸青藤碱脉冲片均为一定时滞(约6h)后,药物脉冲释放,释药时滞实测值与预测值偏差在 $\pm 4.43\%$ 以内,本实验所得拟合方程可较好的描述指标与因素之间的关系,预测性良好。

3 讨论

通过星点设计试验和数据模型拟合发现,在所考察范围内,片芯中羧甲淀粉钠用量对释药时滞影响不大,这与本研究为保证星点设计实验中的各制剂均能脉冲释药,羧甲淀粉钠的用量较大有关,在

表 3 预测值与实测值的比较($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 3 Comparison of forecasted and true values ($\bar{x} \pm s, n=3$)

编号	预测值/h	实测值/h	偏差[(预测值-实测值)/ 预测值×100%]/%
处方1	5 710.4	5 840.7±0.210.2	-2.282.7±3.680.6
处方2	5 943.2	5 973.7±0.168.8	-0.513.2±2.840.6
处方3	6 103.4	5 833.1±0.178.1	4.429.2±2.918.3

预试验中发现,当羧甲基淀粉钠用量较少(≤ 20 mg/片)时,制剂无脉冲释药特性,仅缓慢释放药物;其他两因素对释药时滞影响较大,这与盐酸青藤碱脉冲片的释药过程有关,释药初期,脉冲片外层衣膜中凝胶材料吸水形成凝胶层,阻滞水分渗入片芯,无药物释放,随着释药过程进行,衣膜凝胶层不断溶蚀变薄,水分渗入速度加快,片芯药物溶解扩散通过凝胶层有少量释放,同时崩解剂吸水片芯开始膨胀,当衣膜凝胶层溶蚀到一定程度时,其强度不足以承受片芯膨胀产生的作用力,衣膜出现破裂,药物以较快速度释放,实现一定时滞后的脉冲释药。外层衣膜的溶蚀是决定盐酸青藤碱脉冲片释药时滞的关键,而衣膜中 HPMC/卡拉胶比例和凝胶材料用量均对衣膜凝胶层的溶蚀有较大影响,从而决定释药时滞长短,其中 HPMC/卡拉胶比例增加,释药时滞延长,这与卡拉胶形成的凝胶强度较弱,易溶蚀有关;衣膜中凝

胶材料用量增加,释药时滞延长,这与凝胶材料用量增加,水化形成的衣膜强度提高,抗溶蚀能力增加有关^[7]。

本实验通过星点-效应面法设计安排实验并对结果进行方程拟合,建立各因素和脉冲片释药时滞之间的数学模型,在优化处方区域,取影响因素的任意值代入数学模型,可准确预测脉冲片的体外释放行为,实验值与预测结果相近,说明模型方程具有较好的预测性,可用于盐酸青藤碱脉冲片处方的优化。

体外释放度测定证实,盐酸青藤碱脉冲片具有定时脉冲释药特性,其体内释药特性及体内外相关性还有待通过体内试验进一步证实。

参考文献:

- [1] 孔庆峰,李 军. 青藤碱研究新进展[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(20): 1573-1576
- [2] 王晓维,金 方. 脉冲给药系统的释药机理及研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(7): 361-365
- [3] Smolensky M H, Peppas N A. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(4): 828-851
- [4] 许 毓,张铁军,赵 平,等. 中药缓控释制剂的研究现状及研究思路[J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35
- [5] 邹小燕,魏立新,杜玉枝,等. 星点设计-效应面法优化川西獐牙菜提取工艺[J]. 中草药, 2008, 39(5): 692-696
- [6] 范田园,魏树礼,严文伟,等. 盐酸地尔硫卓爆破型脉冲控释片研究[J]. 药学报, 2002, 37(3): 221-225
- [7] 池志强,毛世瑞,毕 悦. 黄原胶亲水性骨架片体外释药的影响因素[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(1): 8-11

正交试验优选党参多糖的硫酸化工艺研究

杨淑娟¹,胡元亮^{1*},郭利伟¹,赵晓娜¹,范云鹏¹,俞 涛²

(1 南京农业大学 中兽医学研究室,江苏 南京 210095;2 南京市浦口区畜牧兽医站,江苏 南京 211800)

摘要:目的 优选党参多糖硫酸化工艺。方法 用氯磺酸-吡啶法对党参多糖进行硫酸化修饰,以取代度和产物得率为指标,用 $L_9(3^4)$ 正交试验对试剂配比、反应温度、反应时间进行优选,用氯化钡-明胶法测定硫酸基的取代度。结果 试剂配比和反应时间分别对产物得率和取代度的影响最大,氯磺酸与吡啶配比为 1:6 时产物得率最高;反应时间为 3 h 时取代度最高,达 1.83;各因素不同水平对产物得率和取代度的影响无显著差异。结论 综合考虑最适宜的修饰条件为氯磺酸与吡啶配比为 1:6、反应温度 80 ℃、反应时间 3 h。

关键词:党参多糖;硫酸化修饰;正交试验

中图分类号:R284.2;R286.02

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)07-1091-04

Optimization on sulfated technology of *Codonopsis pilosula* polysaccharides by orthogonal design

YANG Shu-juan¹, HU Yuan-liang¹, GUO Li-wei¹, ZHAO Xiao-na¹, FAN Yun-peng¹, YU Tao²

(1 Institute of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Nanjing Agriculture University, Nanjing 210095, China;

2 Pukou District Animal Husbandry & Veterinary Station, Nanjing 211800, China)

* 收稿日期:2009-10-22

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30871887);国家科技支撑计划课题(2008BADB4B06)

作者简介:杨淑娟(1984—),女,硕士研究生,主要从事中药多糖研究。

* 通讯作者 胡元亮 E-mail: yihu@njau.edu.cn