

Box-Behnken 中心组合设计优化复方一枝蒿滴丸成型工艺

姜雯¹, 何承辉², 薛桂蓬², 邢建国^{2*}

1. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832000

2. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 新疆 乌鲁木齐 830004

摘要: 目的 优化复方一枝蒿滴丸成型工艺。方法 采用 Box-Behnken 中心组合设计, 以基质配比、提取物与基质配比、滴速为自变量, 丸质量差异、总评归一化值 (OD) 为因变量, 利用响应曲面法分析自变量对因变量的影响, 确定较优条件进行验证试验。通过体外溶出试验比较颗粒剂与滴丸剂的溶出差异。结果 复方一枝蒿滴丸最佳成型工艺条件为聚乙二醇 4000 与聚乙二醇 6000 比例为 3.8 : 1, 提取物与基质配比为 1 : 2.5, 滴速为 28 滴/min; 在此条件下, 预测值和测定值偏差绝对值均 < 5%, 与模型拟合程度较高。滴丸剂的溶出速率明显高于颗粒剂。结论 本研究系统优化了复方一枝蒿滴丸的成型工艺, 方法科学、简便可行。

关键词: 复方一枝蒿滴丸; Box-Behnken 中心组合设计; 响应曲面法; 成型工艺; 溶出速率

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2013)09 - 1134 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.09.013

Optimization of molding technology for Compound Yizhihao Dropping Pills by Box-Behnken central composite design

JIANG Wen¹, HE Cheng-hui², XUE Gui-peng², XING Jian-guo²

1. School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832000, China

2. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China

Abstract: Objective To optimize the molding technology for Compound Yizhihao Dropping Pills. **Methods** Box-Behnken central composite design was adopted; The matrix ratio, the ratio of extract to matrix, and dropping speed were taken as the independent variables; The weight variation of pills and general normalized value were taken as dependent variables. The response surface methodology (RSM) was used to estimate the relationship between the dependent and independent variables and to validate the optimal formulation. Then the differences of dissolution behaviors between the granule and dropping pills were investigated by *in vitro* dissolution test. **Results** The optimized conditions were as follows: the ratio of PEG 4000 to PEG 6000 was 3.8 : 1, the ratio of extracts to matrix was 1 : 2.5, the dropping speed was 28 drops/min. Under these conditions, the measured value was consistent with the predicated value with RSD < 5%. The dissolution rates of dropping pills was significantly higher than those of the granule. **Conclusion** The molding technology of dropping pills is optimized, which is simple and feasible.

Key words: Compound Yizhihao Dropping Pills; Box-Behnken central composite design; response surface methodology; molding technology; dissolution rate

本研究将新疆维药经典制剂——复方一枝蒿颗粒研制成新剂型滴丸剂。复方一枝蒿由板蓝根、大青叶、一枝蒿 3 味药组成, 具有治疗风热感冒及控制感冒引起的各种症状的功效。在维医理论中, 具有清除“乃孜来”解毒利咽, 用于“乃孜来”所致

的感冒发烧、咽喉肿痛、解表祛风、凉血解毒^[1]。在复方一枝蒿提取物物料性质研究中得知, 该提取物吸湿性强, 易潮解。将提取物分别与适宜的辅料制成颗粒剂、滴丸剂, 比较 2 种剂型吸湿性, 结果滴丸剂对吸湿性地改善更为明显, 有利于贮藏。同

收稿日期: 2012-12-24

基金项目: 新疆维吾尔自治区重大科技专项 (201130105-3)

作者简介: 姜雯, 硕士研究生, 研究方向为新药研究与开发。Tel: 15026018390 E-mail: 523524359@qq.com

*通信作者 邢建国, 硕士生导师, 研究员。Tel: 13999178585 E-mail: xjguodd@163.com

网络出版时间: 2013-03-28 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130328.2018.021.html>

时, 滴丸剂为固体分散体类的速释剂型, 具有生物利用度高、起效快等特点^[2-3]。

药物制剂成型工艺中, 常需考察多个自变量对因变量的影响, 并对因变量进行优化。目前国内应用较多的是正交或均匀设计, 但是这两种设计存在着实验精度不够, 选择的实验取值仅仅是接近最佳取值, 不能灵敏地考察各个自变量之间的交互作用等问题^[4-6]。鉴于以上问题, 近年来, 国外学者^[7-8]采用集数学与统计学方法于一体的 Box-Behnken 中心组合设计法进行试验设计与优化。该试验设计法既能考察各个自变量对因变量的影响及各自变量间交互作用, 也能进行各自变量的最优化, 建立数学模型并做出相应的三维因变量曲面图, 对自变量与因变量的关系进行直观的量化分析。同时, 这个设计更适合用来探索二次方程的响应面和二次多项式模型的组成, 当所取值从低水平向高水平逐渐变化时, Box-Behnken 模型相比其他优化设计更能揭示依赖变量和非依赖变量之间的关系。

本实验在单因素试验基础上, 以基质配比、提取物与基质配比和滴速为自变量, 以滴丸丸质量差异、总评归一化值(OD)为因变量, 采用 3 因素 3 水平 Box-Behnken 中心组合设计, 优化复方一枝蒿滴丸的成型工艺。通过体外溶出度实验比较了颗粒剂与滴丸剂的溶出差异。

1 仪器和材料

DWJ—2000S—D 型滴丸试验机(烟台百药泰中药科技发展有限公司制造); PE200 型高效液相色谱仪(美国 PE 公司); BP211D 型电子天平(德国 Sartorius 公司); 溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。板蓝根、大青叶、一枝蒿药材均购自安徽亳州, 经新疆维吾尔自治区药物研究所副研究员何江鉴定均符合《中国药典》2010 年版相关项下规定; 聚乙二醇 4000(PEG 4000)、聚乙二醇 6000(PEG 6000)为天津市福晨化学试剂厂产品。

2 方法与结果

2.1 复方一枝蒿提取物的制备

取板蓝根最粗粉 800 g, 加 8 倍量水浸泡 48 h, 加入大青叶 800 g 及 8 倍量水, 提取 3 次, 每次 0.5 h, 提取液滤过, 滤液合并, 浓缩成稠膏状, 真空干燥得提取物 A; 取一枝蒿 800 g, 加 8 倍量 70%乙醇, 提取 2 次, 每次 1.0 h, 提取液滤过, 滤液合并, 浓缩成稠膏状, 真空干燥得提取物 B, 将 A 与 B 混合均匀, 得复方一枝蒿提取物, 备用。

2.2 指标考察

根据影响滴丸成型各因素的主次, 将各考核的外观质量由优到差分别记分, 将各主观指标评分后加和作为滴丸的外观质量, 与丸质量差异共同评价滴丸的质量。

2.2.1 主观指标 外观质量评分标准见表 1。

表 1 外观质量考察指标及评分标准

Table 1 Indexes and score standard of appearance quality

指标	评分				
	1分	2分	3分	4分	5分
外观	严重粗糙	粗糙	略粗糙	较光滑	光滑
圆整度	非圆形	扁圆或椭圆	类圆形	圆形有空洞	圆形
拖尾	严重拖尾	有拖尾	略有拖尾	少数拖尾	无拖尾
粘连	严重粘连	有粘连	略有粘连	少数粘连	无粘连
硬度	易变形	轻按略有变形	重按变形	重按略有变形	较好

2.2.2 客观指标(丸质量差异) 按照《中国药典》2010 年版规定方法, 取供试品 20 丸, 精密称定总质量, 求得平均丸质量后, 再分别精密称定每丸的质量。每丸质量与平均丸质量相比, 超出质量差异限度的不得多于 2 丸, 并不得有 1 丸超出限度 1 倍。

2.3 滴丸制备工艺单因素试验

2.3.1 基质的配比 根据滴丸剂基质理化性质及预试验结果, 选择 PEG 4000 与 PEG 6000 比例在 1:1~6:0, 进行滴制试验。将提取物与基质(PEG 4000 与 PEG 6000 按不同比例混合熔融)混合均匀, 固定其他条件(药物与基质比例为 1:2, 滴制温度为 80 °C, 冷凝液为二甲基硅油, 滴距 8 cm, 滴速为 30 滴/min, 冷凝液温度为 10~5 °C, 滴口内外径为 2/3.5 mm), 制备滴丸。单独使用 PEG 4000 时, 滴丸外观粗糙, 呈类圆形, 重按变形, 丸质量差异不合格; 当 PEG 4000 与 PEG 6000 的比例为 1:1、1:2、5:1 时, 滴丸均出现丸质量差异不合格的现象; PEG 4000 与 PEG 6000 在 3:1~4:1 滴丸成型效果较好。

2.3.2 药物与基质的配比 经预试验, 选择药物与基质比例在 1:1.5~1:3.5 进行滴制试验。固定其他条件(PEG 4000 与 PEG 6000 的比例为 4:1, 滴制温度为 80 °C, 冷凝液为二甲基硅油, 滴距 8 cm, 滴速为 30 滴/min, 冷凝液温度为 10~5 °C, 滴口内外径为 2/3.5 mm), 制备滴丸。药物与基质比例在 1:1.5 时, 滴丸外观略粗糙, 呈类圆形, 丸质量

差异不合格; 药物与基质的比例在 1:2~1:3.5 成丸效果较好。

2.3.3 滴制温度的考察 在 60~100 °C 改变滴制温度 (药物与基质加热混匀后, 滴制时的温度), 固定其他条件 (PEG 4000 与 PEG 6000 的比例为 4:1, 药物与基质比例为 1:2, 冷凝液为二甲基硅油, 滴距 8 cm, 滴速为 30 滴/min, 冷凝液温度为 10~5 °C, 滴口内外径为 2/3.5 mm), 制备滴丸。滴制温度在 60 °C 条件下, 无法滴制; 在 90 °C 和 100 °C 条件下, 滴丸呈类圆形, 丸质量差异均不合格; 滴制温度在 70~80 °C 时, 滴丸各项指标均较好, 为使熔融温度与滴制温度保持一致, 最终选择滴制温度为 80 °C。

2.3.4 滴制速度的考察 在 20~40 滴/min 改变滴速, 固定其他条件 (PEG 4000 与 PEG 6000 的比例为 4:1, 药物与基质比例为 1:2, 滴制温度为 80 °C, 冷凝液为二甲基硅油, 滴距 8 cm, 冷凝液温度为 10~5 °C, 滴口内外径为 2/3.5 mm), 制备滴丸。滴速在 20~40 滴/min 对滴丸的成型效果有较大影响, 需进一步筛选。

2.4 Box-Behnken 中心组合设计试验优选滴丸成型工艺^[9-11]

2.4.1 试验设计 在单因素试验基础上, 选择对滴丸成型工艺影响显著的 3 个因素, 即基质配比 (PEG

4000 占基质总量的百分比, X_1)、提取物与基质配比 (基质占提取物与基质总量的百分比, X_2) 和滴速 (X_3) 为自变量, 以丸质量差异 (Y , 其值越小越好), 外观、圆整度、拖尾、粘连、硬度的总评归一化值 (OD) 为因变量 (响应值) 进行 Box-Behnken 中心组合设计, 建立数学模型优化成型工艺。每一自变量的低、中、高水平分别以 -1、0、1 进行编码, 各自变量的编码水平见表 2。Box-Behnken 试验设计表及不同滴制条件下滴丸 Y 、OD 的相应变化见表 2。第 13~17 次试验为 5 次重复的中心点试验, 用于考察模型的误差。

从表中可知, 各指标变化对硬度无明显影响, 因此在 OD 的计算过程中, 剔除硬度这一影响因素。每个指标均标准化为 0~1 间的“归一值”, 各指标“归一值”求算几何平均数, 得 OD, $OD = (d_1 d_2 \dots d_n)^{1/n}$, n 为指标数。对取值越小越好的因素和取值越大越好的因素采用 Hassan 方法分别进行数学转换求“归一值” d_{min} 和 d_{max} , $d_{min} = (y_{max} - y_i) / (y_{max} - y_{min})$, $d_{max} = (y_i - y_{min}) / (y_{max} - y_{min})$ 。

2.4.2 复方一枝蒿滴丸成型工艺 Y 响应面优化 采用 Design Expert 7.1.3 软件对数据进行分析。该软件可对数据分别进行线性、两因素相互作用 (2FI)、二次多项式或更高次项的模型拟合, 以拟合优度

表 2 Box-Behnken 试验设计及响应值

Table 2 Design and response values of Box-Behnken test

试验号	X_1 / %	X_2 / %	X_3 / (滴·min ⁻¹)	外观 / 分	圆整度 / 分	拖尾 / 分	粘连 / 分	硬度 / 分	Y / %	OD
1	75.0 (-1)	66.67 (-1)	30 (0)	4	4	4	5	5	3.31	0.603 6
2	80.0 (1)	66.67 (-1)	30 (0)	4	4	5	5	5	1.91	0.757 9
3	75.0 (-1)	77.78 (1)	30 (0)	3	3	3	5	5	3.76	0.000 0
4	80.0 (1)	77.78 (1)	30 (0)	4	4	4	4	5	2.46	0.557 1
5	75.0 (-1)	72.25 (0)	20 (-1)	4	4	4	5	5	3.57	0.590 5
6	80.0 (1)	72.25 (0)	20 (-1)	4	4	4	5	5	3.21	0.608 4
7	75.0 (-1)	72.25 (0)	40 (1)	3	3	4	3	5	5.81	0.000 0
8	80.0 (1)	72.25 (0)	40 (1)	4	4	5	4	5	4.05	0.562 7
9	77.5 (0)	66.67 (-1)	20 (-1)	4	4	4	5	5	3.78	0.579 0
10	77.5 (0)	77.78 (1)	20 (-1)	3	3	4	5	5	4.78	0.000 0
11	77.5 (0)	66.67 (-1)	40 (1)	3	3	4	4	5	5.58	0.000 0
12	77.5 (0)	77.78 (1)	40 (1)	3	3	3	4	5	5.74	0.000 0
13	77.5 (0)	72.25 (0)	30 (0)	5	5	5	5	5	2.23	0.983 0
14	77.5 (0)	72.25 (0)	30 (0)	4	5	5	5	5	2.19	0.857 7
15	77.5 (0)	72.25 (0)	30 (0)	4	4	5	5	5	2.21	0.745 8
16	77.5 (0)	72.25 (0)	30 (0)	4	4	5	5	5	2.37	0.739 1
17	77.5 (0)	72.25 (0)	30 (0)	4	5	5	5	5	2.20	0.857 2

(R) 和置信区间 (P) 作为模型判定标准。分析结果见表 3。

Design Expert 7.1.3 软件提示对 Y 响应值的拟合符合二次多项式模型, 故对数据进行二次多项式模型拟合, 得模拟方程 $Y=32.560\ 43+2.404\ 82\ X_1-3.331\ 67\ X_2+0.222\ 38\ X_3+0.001\ 801\ 8\ X_1X_2-0.014\ 000\ X_1X_3-0.003\ 783\ 78\ X_2X_3-0.015\ 200\ X_1^2+0.023\ 212\ X_2^2+0.020\ 150\ X_3^2$ ($R=0.998\ 6, P<0.000\ 1$)。

由表 4 可知, 模型的一次项 $X_1、X_2、X_3$, 交互项 $X_1X_3、X_2X_3$, 二次项 $X_2^2、X_3^2$ 极显著 ($P<0.01$), 表明各个自变量与因变量之间不是简单的线性关系, 具有一定的交互作用。总模型方程极显著 ($P<0.000\ 1$), $R^2=0.997\ 2$; 失拟性检验不显著 ($P=0.127\ 9$), 表明该回归模型的拟合情况良好, 回归方程的代表性较好, 能准确地预测实际情况。其校正决定系数 $R^2_{adj}=0.993\ 6$, 表明此模型能解释 99.36%

响应值变化, 变异系数 (CV) 为 3.07%, 说明实验有较好的精确度和可靠性。因此该模型拟合程度良好, 实验误差很小, 可以用此模型进行分析和预测。

三维响应面图能够表示响应对其中 2 个因素的关系。采用 Origin 7.5 科学绘图软件处理, 将其中 1 个因素置为中心值, 代入方程, 以拟合的目标函数为数学模型, 绘制响应面图 (图 1), 可以更加清晰的分析 1 个因素为中心值时, 另 2 个因素的关系。

2.4.3 复方一枝蒿滴丸制备工艺 OD 响应面优化

采用 Design Expert 7.1.3 软件对数据进行分析。该软件可对数据进行不同模型的拟合, 以 R 和 P 作为模型判定标准。分析结果见表 3。

Design Expert 7.1.3 软件提示对 OD 响应值的拟合符合二次多项式模型, 故对数据进行二次多项式模型拟合, 得拟合方程 $OD=-30.513\ 39+0.136\ 29\ X_1+0.858\ 60\ X_2-0.406\ 54\ X_3+0.007\ 259\ 50\ X_1X_2+$

表 3 Y 和 OD 响应面优化数据分析结果

Table 3 Data analysis on Y and OD response surface optimization

模型拟合类型	Y				OD			
	P 值	R ²	R ² _{adj}	预测 R ²	P 值	R ²	R ² _{adj}	预测 R ²
线性拟合	0.232 4	0.272 4	0.104 5	-0.261 8	0.156 1	0.321 5	0.165 0	-0.117 2
两因素相互作用拟合	0.656 4	0.295 9	-0.126 6	-1.531 4	0.371 9	0.422 5	0.076 0	-0.707 4
二次多项式拟合	<0.000 1	0.997 2	0.993 6	0.966 2	<0.000 1	0.975 1	0.943 1	0.895 8
更高次项拟合	<0.000 1	0.999 2	0.996 9	不适用	0.008 1	0.979 6	0.918 5	不适用

表 4 Y 和 OD 二项式回归模型系数显著性检验

Table 4 Significance test of coefficients in binomial regression model of Y and OD

方差来源	Y					OD				
	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	28.37	9	3.15	275.70	<0.000 1	1.92	9	0.21	30.47	<0.000 1
X ₁	2.90	1	2.90	253.95	<0.000 1	0.21	1	0.21	29.83	0.000 9
X ₂	0.58	1	0.58	51.00	0.000 2	0.24	1	0.24	34.20	0.000 6
X ₃	4.26	1	4.26	372.80	<0.000 1	0.18	1	0.18	26.39	0.001 3
X ₁ X ₂	0.002 5	1	0.002 5	0.22	0.654 3	0.041	1	0.041	5.80	0.046 9
X ₁ X ₃	0.49	1	0.49	42.85	0.000 3	0.074	1	0.074	10.61	0.013 9
X ₂ X ₃	0.18	1	0.18	15.43	0.005 7	0.084	1	0.084	11.98	0.010 5
X ₁ ²	0.038	1	0.038	3.32	0.111 1	0.003 951	1	0.003 951	0.56	0.476 8
X ₂ ²	2.15	1	2.15	188.23	<0.000 1	0.45	1	0.45	64.09	<0.000 1
X ₃ ²	17.10	1	17.10	1 494.94	<0.000 1	0.56	1	0.56	80.44	<0.000 1
误差	0.080	7	0.011			0.049	7	0.006 994		
失拟项	0.058	3	0.019	3.52	0.127 9	0.008 895	3	0.002 965	0.30	0.827 5
纯误差	0.022	4	0.005 5			0.040	4	0.010		
总和	28.46	16				1.97	16			

$0.005\ 45\ X_1X_3 + 0.002\ 61\ X_2X_3 - 0.004\ 901\ X_1^2 - 0.010\ 592\ X_2^2 - 0.003\ 655\ 4\ X_3^2$ ($R=0.987\ 5$, $P<0.000\ 1$)。

由表 4 可知, 模型的一次项 X_1 、 X_2 、 X_3 , 交互项 X_1X_2 、 X_1X_3 、 X_2X_3 , 二次项 X_2^2 、 X_3^2 显著 ($P<0.05$, 0.01), 表明各个自变量与因变量之间不是简单的线性关系, 具有一定的交互作用。总模型方程极显著 ($P<0.000\ 1$), $R^2=0.975\ 1$; 失拟性检验不显著 ($P=0.827\ 5$), 表明该回归模型的拟合情况良好,

回归方程的代表性较好, 能准确的预测实际情况。其校正决定系数 $R^2_{adj}=0.943\ 1$, 表明此模型能解释 94.31% 响应值变化, 说明实验有较好的精确度和可靠性。因此该模型拟合程度良好, 实验误差很小, 可以用此模型进行分析和预测。

采用 Origin 7.5 科学绘图软件处理, 将其中 1 个因素置为中心值, 代入方程, 以拟合的目标函数为数学模型, 绘制响应面图 (图 2), 可以更加清晰的分析 1 个因素为中心值时, 另 2 个因素的关系。

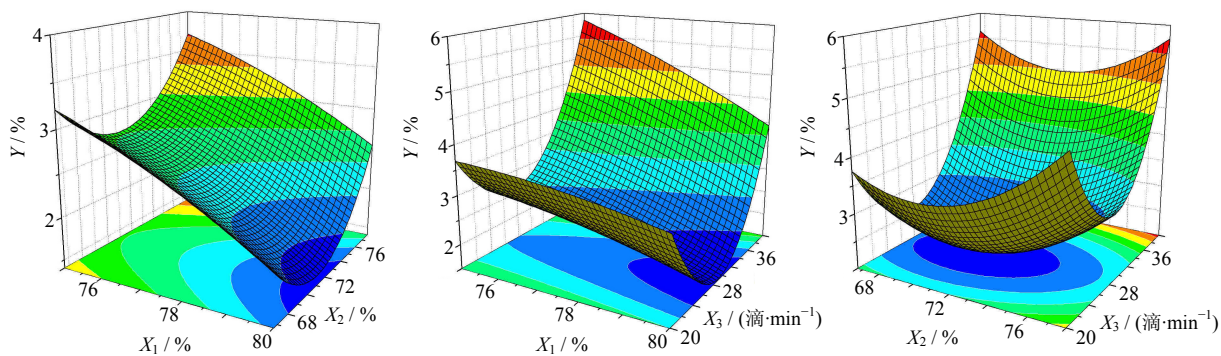


图 1 Y 的三维响应面图

Fig. 1 Three-dimensional response surface of Y

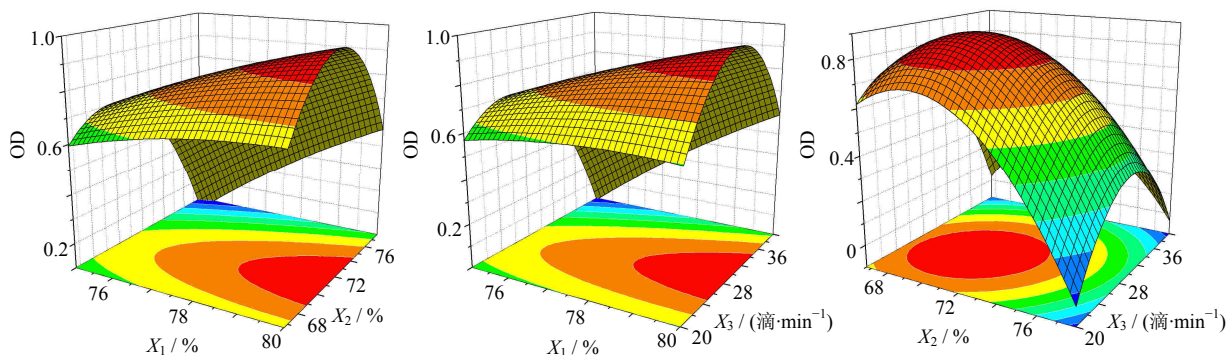


图 2 OD 的三维响应面图

Fig. 2 Three-dimensional response surface of OD

2.5 验证试验

通过软件分析并结合回归模型的数学分析得到复方一枝蒿滴丸成型最优工艺条件: PEG 4000 占基质总质量的百分比为 79.25%, 基质占提取物与基质总质量的百分比为 71.15%, 滴速为 28.28 滴/min。为检验响应曲面法的可靠性, 采用上述最优工艺条件进行滴丸的滴制, 同时考虑到实际操作的情况, 将最优提取条件修正为 PEG 4000 占基质总质量的百分比 79.17% (PEG 4000-PEG 6000 3.8 : 1), 基质占提取物与基质总质量的百分比 71.43% (提取物-基质 1 : 2.5), 滴速为 28 滴/min, 重复 3 次求得实

测值与预测值之间的误差, 结果见表 5。可见, 指标误差均小于 5%, 说明采用 Box-Behnken 设计-响应面优化得到的成型工艺条件参数准确可靠, 重现性好。

2.6 颗粒剂与滴丸剂体外溶出度实验

2.6.1 (R, S)-告依春的测定^[12]

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Cosmosil Packed Column 5 C₁₈-S-II 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.02%磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~10.0 min, 7%甲醇; 10.0~11.0 min, 7%~4%甲醇; 11.0~40.0 min, 4%甲醇; 检测波长 245 nm; 体积

表5 预测值与实测值的比较

Table 5 Comparison on predicted and measured values

响应值	预测值	实测值	误差 / %
Y	1.71%	1.75%	2.34
		1.78%	4.09
		1.74%	1.75
OD	0.95	0.97	2.11
		0.92	3.16
		0.97	2.11

流量 1.0 mL/min; 柱温 35 °C; 进样量 10 μL。

(2) 线性关系考察: 分别精密吸取 39.04 μg/mL 对照品溶液 1、3、5、7、9、14 mL, 置于 25 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀。精密吸取 7 份系列质量浓度对照品溶液各 10 μL, 按上述色谱条件分别测定, 以对照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得 (R, S)-告依春回归方程为 $Y=88\ 713.02 X-27\ 164.81$, $r=0.999\ 9$, 结果表明 (R, S)-告依春在 1.561 6~39.04 μg/mL 与峰面积呈良好的线性关系。

2.6.2 一枝蒿酮酸的测定^[13-14]

(1) 色谱条件: Cosmosil Packed Column 5 C₁₈-

S-II 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 甲醇-0.4%磷酸水溶液 (55:45); 检测波长 242 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 °C; 进样量 10 μL。

(2) 线性关系考察: 分别精密吸取 180.48 μg/mL 对照品溶液 0.5、1、5、7、9 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀。精密吸取 6 份系列质量浓度对照品溶液各 10 μL, 按上述色谱条件分别测定, 以对照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得一枝蒿酮酸回归方程为 $Y=35\ 228.63 X+8\ 407.68$, $r=0.999\ 8$, 结果表明一枝蒿酮酸在 9.024~180.48 μg/mL 与峰面积呈良好的线性关系。

2.6.3 体外溶出度测定方法 按照《中国药典》2010 年版规定溶出度测定法中的第二法 (浆法), 以蒸馏水 250 mL 为溶出介质, 转速为 75 r/min, 依法操作, 于 3、5、10、20、30、60 min 时取溶液 5 mL, 滤过, 进样, 记录峰面积, 按标准曲线求得质量浓度, 计算溶出度, 见图 3。可知, 滴丸剂在 5 min 2 种有效成分可溶出 80% 以上, 在 20 min 达到平衡; 颗粒剂在 30 min 2 种有效成分可溶出 80% 以上, 60 min 到达平衡。结果表明滴丸剂的溶出速率明显高于颗粒剂。

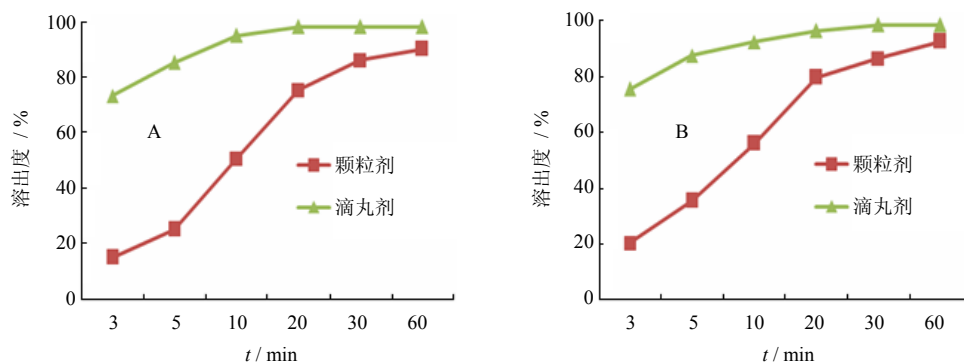


图3 滴丸剂与颗粒剂中 (R, S)-告依春 (A) 和 一枝蒿酮酸 (B) 体外溶出度比较

Fig. 3 Comparison on *in vitro* dissolution of (R, S)-epigoitrin (A) and rupestonic acid (B) between dropping pills and granule

3 讨论

3.1 基质的选择

根据滴丸剂基质的理化性质, 选择具有良好分散力和较大内聚力的 PEG 4000 和用于调整滴丸硬度、耐热性、流动性的 PEG 6000 作为滴丸基质进行考察。实验中单独使用 PEG 6000, 与提取物混合熔融后药液黏稠度较大, 无法滴制; 单独使用 PEG 4000, 滴丸外观略粗糙, 硬度欠佳。因此本实验选择 PEG 4000 与 PEG 6000 按一定比例混合作为基

质, 可改善药液黏稠度大、外观粗糙、拖尾粘连等问题, 获得较满意的效果。

3.2 评价指标的选择

通过单因素试验发现, 不同滴制条件下滴丸的溶散时限相差不大, 均在 5~10 min (符合《中国药典》2010 年版规定), 无显著性差异, 故在 Box-Behnken 试验设计中未将溶散时限选择为因变量。

3.3 优化设计方法的选择

Box-Behnken 中心组合设计是响应曲面优化设

计法中的一种, 被广泛地应用于优化各种生化反应和微生物发酵。文献报道, 滴丸的成型工艺常采用正交或均匀设计进行优化。正交设计和均匀设计是基于线性模型的设计, 如正交 $L_9(3^4)$ 设计不适用于二次以上多项式模型。一般响应值在最佳实验条件区域附近变化比较灵敏, 实验条件的微小变化可造成响应值的大幅变化, 用响应面表示多为弯曲面, 适合于用非线性模型拟合, 并且随着实验条件远离较优区, 响应面弯曲度逐渐减小, 愈远离, 线性愈好。而 Box-Behnken 中心组合设计, 能同时进行线性、两因素相互作用 (2FI)、二次多项式或更高次项的模型拟合, 充分考虑各因素的交互作用, 设计方法简单, 在中心点进行重复实验以提高实验精度, 采用非线性模型拟合, 复相关系数较高, 可信度较好, 预测值更接近真实值。与正交及均匀设计相比, 此方法所得结果更加直观, 便于分析, 同时提高了实验精度。

本研究利用统计学方法建立了基质的配比、提取物与基质的配比、滴速 3 个因素对丸质量差异、OD 的二次多项数学模型。通过对模型方程三维图的分析并结合 Design Expert 软件对数据的分析可知, 随着 PEG 4000 所占基质总质量百分比的增加, 丸质量差异较小、OD 较好。原因可能与 PEG 4000 具有良好分散力和较大内聚力有关, 由于提取物中含有大量多糖等大分子物质, 当 PEG 4000 所占基质总质量百分比增加时, 可让提取物在基质中呈现良好的分散状态, 从而使滴丸易于滴制, 外观质量呈现良好的情况。但这与其他两个因素的改变有着密切的关系, 因此在优选复方一枝蒿滴丸成型工艺时, 要进行综合评价从而得出最优处方。验证试验结果表明采用 Box-Behnken 中心组合设计优化复方一枝蒿滴丸的成型工艺稳定、可行。

参考文献

- [1] 李 革, 侯桂萍, 徐 鸿, 等. 复方一枝蒿颗粒质量标准的研究 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(11): 1963-1964.
- [2] 范晓文, 邢 丹, 宋 华. 野菊花滴丸制备工艺研究 [J]. 中成药, 2008, 30(4): 508-511.
- [3] 杨 波, 杨书良, 陈 宁, 等. 克感平滴丸成型工艺的研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 710-712.
- [4] 吴 伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用 [J]. 国外医学: 药学分册, 2000, 27(5): 292-298.
- [5] 赵存婕, 尹莉芳, 周建平, 等. 中心复合设计法优化氧化苦参碱生物黏附缓释片处方 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8): 1026-1028.
- [6] Lewis G A, Mathieu D, Phan-Tan-Luu R. *Pharmaceutical Experimental Design (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)* [M]. New York: Marcel Dekker Inc., 1999.
- [7] Ragonese R, Macka M, Hughes J, et al. The use of the Box-Behnken experimental design in the optimisation and robustness testing of a capillary electrophoresis method for the analysis of ethambutol hydrochloride in a pharmaceutical formulation [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 27(6): 995-1007.
- [8] Kincl M, Turk S, Vrečer F. Application of experimental design methodology in development and optimization of drug release method [J]. *Int J Pharm*, 2005, 291(1/2): 39-49.
- [9] 马 伟, 尹莉芳, 周建平, 等. Box-Behnken 中心组合设计优化甘草酸二铵缓释片的处方 [J]. 中草药, 2008, 39(10): 1486-1490.
- [10] 伍永富, 吴品江, 魏 萍, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优化木犀草素- β -环糊精包合物的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2010, 41(7): 1094-1099.
- [11] 刘泽玉, 苏舵僮, 杨 明, 等. 青黛炮制过程中靛蓝定向生成的工艺设计与优化 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 56-60.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [13] 张 洁, 顾政一, 何承辉. HPLC 法同时测定新疆一枝蒿中木犀草素和一枝蒿酮酸的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(4): 1-4.
- [14] 杨建波, 苏亚伦, 吉腾飞, 等. HPLC 法测定新疆一枝蒿全草中一枝蒿酮酸的含量 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(1): 103-105.