

星点设计-效应面法优化莲心总碱固体分散体渗透泵控释片处方

李美云, 雷小小, 周 江, 唐 婷, 桂 卉*

湖南中医药大学药学院, 湖南省中药现代化研究重点实验室, 湖南 长沙 410208

摘 要: 目的 优选莲心总碱固体分散体渗透泵控释片的处方工艺, 考察莲心总碱固体分散体渗透泵控释片体外释药特征。方法 以莲心碱在 2、6、12 h 的累积释放度 (Y_2 、 Y_6 、 Y_{12}) 为评价指标, 采用 3 因素 5 水平星点设计, 考察促渗剂 NaCl 的用量 (X_1)、致孔剂 PEG 400 的用量 (X_2)、包衣增重 (X_3) 对药物累积释放度的影响, 对结果进行二项式拟合, 效应面法筛选出最佳处方, 进行预测分析和验证试验, 并对莲心总碱固体分散体渗透泵控释片体外释药行为进行模型拟合。结果 莲心总碱固体分散体渗透泵控释片的最优处方为 NaCl 用量为 166.0 mg, PEG400 用量为 80.5%, 包衣增重为 3.5%。结论 采用星点设计-效应面法得到了莲心总碱固体分散体渗透泵控释片的处方优化模型, 该模型预测性良好, 制备的莲心总碱固体分散体渗透泵控释片符合设计要求, 且其体外溶出实验符合零级释放特征。

关键词: 星点设计-效应面法; 莲心碱; 渗透泵; 控释片; 累积释放度

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)18-3204-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.18.011

Optimization of osmotic pump controlled release tablets of liensinine solid dispersion by central composite design-response surface methodology

LI Mei-yun, LEI Xiao-xiao, ZHOU Jiang, TANG Ting, GUI Hui

Hunan Provincial Modernization Key Laboratory of Chinese Medicine, College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: **Objective** To optimize the prescription of liensinine solid dispersion osmotic pump controlled release tablet and research its release characteristics *in vitro*. **Methods** The cumulative release percent in 2, 6, and 12 h and the linear correlation coefficient of cumulative release curve were taken as evaluation indexes to select the optimal prescription by using the central composite design-response surface methodology (CCD-RSM). The main factors of influence on drug release, which were the dosage of NaCl and PEG 400, and coating agent thickness. **Results** The optimal prescription for liensinine solid dispersion osmotic pump controlled release tablet were as follows: NaCl dose was 166.0 mg, PEG 400 content was 80.5%, and the coating weight gain was 3.5%. **Conclusion** The prescription optimization model of liensinine solid dispersion osmotic pump controlled release tablet is optimized by CCD-RSM, and it is proved to follow zero-order release kinetics.

Key words: central composite design-response surface methodology; liensinine; osmotic pump; controlled release tablet; cumulative dissolution

莲心总碱是从中药莲子心 *Nelumbinis Plumula* 中提取的有效成分^[1], 其中主要含莲心碱、异莲心碱和甲基莲心碱, 具有降压、抗心律失常、降低血清总胆固醇、清除自由基等多种生理活性, 但由于其水溶性差、生物半衰期短, 限制了其在临床上的应用^[2-3]。渗透泵型控释片以渗透压为驱动力控制药物的释放^[4-5], 其释药行为不受环境 pH 值、胃肠蠕

动等因素影响; 可最大限度地避免或减小血药浓度波动, 延长药物在体内的作用时间。但莲心总碱水溶性差, 其溶解性不能满足制备渗透泵片的要求。本课题组前期研究中选用水溶性载体材料 PVP-K30 将莲心总碱制备成固体分散体, 改善了莲心总碱的溶出性能^[6]。本实验将莲心总碱固体分散体制成渗透泵控释片, 使其在体内平稳释放, 延长作用时

收稿日期: 2016-04-21

基金项目: 湖南省教育厅创新平台开放基金科研项目 (13K078)

作者简介: 李美云 (1992—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药新剂型与新技术研究。Tel: 18774905404 E-mail: 850444934@qq.com

*通信作者 桂 卉, 教授, 中药制剂新技术与新剂型。Tel: 13707488252 E-mail: guihui1993@126.com

间,提高临床疗效,为莲心总碱的开发应用提供实验依据,为渗透泵型控释片的研发提供参考。

1 仪器与材料

XRD 系列 FZG-1 真空干燥箱,南京诺威干燥设备厂;CP11 型电子分析天平,上海奥豪斯公司;DF-101S 型磁力搅拌器,巩义市予华公司;ZRS-8G 型溶出仪,天津大学无线电厂;小型包衣锅、片剂硬度计,上海黄海药检仪器有限公司;THP 型花篮式压片机,上海天和制药机械有限公司。

莲心总碱,质量分数>80%,莲心碱占比≥50%,自制;莲心碱对照品,HPLC 质量分数≥98%,批号 20121122,上海源叶生物科技有限公司;NaCl、KCl,西陇化工股份有限公司;乳糖、淀粉、蔗糖、甘露醇、硬脂酸镁、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮 K30 (PVP-K30)、醋酸纤维素(CA)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、PEG400,国药集团化学试剂有限公司;无水乙醇、丙酮,湖南汇虹试剂有限公司;95%乙醇、异丙醇等均为分析纯,蒸馏水(脱气)。

2 方法与结果

2.1 莲心总碱定量测定方法

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取恒定质量莲心碱对照品 10 mg,置 100 mL 量瓶中,甲醇定容,摇匀,即得 0.1 g/L 的对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备 取 10 片莲心总碱渗透泵控释片,除去衣膜,研细,称相当于莲心总碱 50 mg 的细粉,20 mL 甲醇溶解,过 0.45 μm 滤膜,加入 100 mL 量瓶内,甲醇定容,震荡摇匀,即得。

2.1.3 线性关系考察 在 200~700 nm 进行全波长扫描,结果显示在 282 nm 处包合物中莲心碱及莲心碱对照品均有最大吸收。精密吸取 0.1 g/L 对照品溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mL 置 10 mL 量瓶内,加甲醇至刻度。以甲醇为空白,于 282 nm 测定各点的吸光度(A)值。以质量浓度为横坐标(X), A 值为纵坐标(Y),得回归方程 $Y=14.04X+0.0056$, $R^2=0.9994$,表明莲心碱在 10~60 mg/L 线性关系良好。

2.1.4 精密度试验 精密吸取供试品溶液 2.0 mL 按“2.1.3”项下操作,平行 6 次,测定 A 值并计算得 RSD 为 0.503%,表明仪器精密度良好。

2.1.5 稳定性试验 取星点设计试验中 10 号试验样品按“2.1.2”项方法制备供试品溶液,精密吸取供试品溶液 2.0 mL 按“2.1.3”项下方法操作,分别在 0、2、4、6、8、10、12 h 取样于 282 nm 处测定

A 值,经计算得 RSD 为 1.26%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.1.6 重复性试验 取星点设计试验中 10 号试验样品 6 份,按“2.1.2”项方法平行制备供试品溶液,按“2.1.3”项下方法操作测定 A 值,计算莲心总碱量并计算得 RSD 值为 1.05%,表明该方法重复性好。

2.1.7 加样回收率试验 取星点设计试验中 10 号试验样品 9 份(每份称取相当于莲心总碱 25 mg 的细粉),均分为 3 组,各组分别精密加入高、中、低质量浓度(0.08、0.10、0.12 mg/mL)的莲心碱对照品溶液 5 mL,按“2.1.2”项方法制备供试品溶液,并按“2.1.3”项方法操作,测定 A 值,计算莲心总碱量并计算得其平均回收率为 99.42%,RSD 为 0.708%,说明该法符合回收率要求。

2.2 莲心总碱固体分散体渗透泵控释片的制备

2.2.1 固体分散体制备 本课题组前期研究结果表明^[7],莲心总碱与 PVP-K30 以 1:1 采用溶剂法制备,增溶效果最佳。称取 PVP-K30 和原料药各 1 g,加甲醇 15 mL 超声 10 min (100 W, 20 kHz) 溶解,混合,磁力搅拌(100 r/min) 0.5 h,挥干溶剂,干燥(40 °C),粉碎,过 80 目筛,即得。

2.2.2 片芯制备 将莲心总碱固体分散体、填充剂和促渗剂分别研细,过 80 目筛。取 5 g 填充剂和 6 g 促渗剂与 10 g 莲心总碱固体分散体,混匀,加 5% PVP/乙醇制软材,制粒(20 目),干燥 2 h,整粒(18 目),加 1%硬脂酸镁,混匀,压片,即得片芯。

2.2.3 包衣工艺 取 2 g CA^[8]加入至丙酮-异丙醇(100:3)的混合液中,超声 10 min 溶解(100 W, 20 kHz),加 0.5 g 增塑剂 DBP、1.5 g 致孔剂 PEG400,在高速匀质机下搅拌均匀,脱气,即得包衣液。本实验以片芯标记法,以包衣外观、包衣率作为包衣操作的主要评价指标,经预试验确定了各项包衣参数如下:设定温度 40 °C,包衣锅转速 30 r/min,喷雾体积流量 2 mL/min,至增重达预期,通热空气 30 min。将包衣好的渗透泵片置 45 °C 烘箱中老化 12 h,即得。

2.3 释放度的测定

按《中国药典》2015 年版四部附录中(0931)释放度测定法第二法浆法。溶出条件:900 mL 脱气蒸馏水,(37.0±0.5) °C,转速 100 r/min,取样时间 2、4、6、8、10、12 h;取样量 5 mL(同时立即补充等量等温溶出介质),过 0.45 μm 滤膜,取适量稀释,在紫外 282 nm 处,分别测定其 A 值,按回

归方程计算制剂的累积释放大。

累积释放大度 $= [C_i V_1 + (C_1 + C_2 + \dots + C_{i-1}) \times V_2] / (900M)$
 $V_1 = 900 \text{ mL}$, $V_2 = 5 \text{ mL}$, C_i 为第 i 个取样点莲心碱质量浓度 (mg/mL), M 为溶质莲心总碱的质量 (mg)

2.4 处方单因素考察

2.4.1 片芯填充剂的选择 选择乳糖、淀粉和蔗糖为填充剂, 按“2.2”项下制备莲心碱固体分散体渗透泵控释片, 考察不同填充剂对莲心总碱释放的影响, 以 f_2 相似因子判定。

$$f_2 = 50 \lg \{ [1 + 1/n \sum_{i=1}^n W_i (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100\%$$

其中 T_i 与 R_i 分别代表受试、参比制剂在时间点 t 的累积释放大度, n 代表测试时间点数

f_2 的值的范围为 $0 \leq f_2 \leq 100$, 当 $50 \leq f_2 \leq 100$ 时, 可判定两释放曲线的各检测点平均值差值 $< 10\%$, 两制剂释放大度没有明显的差异。结果显示蔗糖-乳糖释药行为相似 ($f_2 = 66.3$), 淀粉-蔗糖 ($f_2 = 55.2$) 和乳糖-淀粉 ($f_2 = 47.5$) 释药行为不相似。由图 1 可知, 淀粉作填充剂时, 2~4 h 药物存在突释; 蔗糖后期释药不完全, 故选用乳糖作为片芯填充剂。

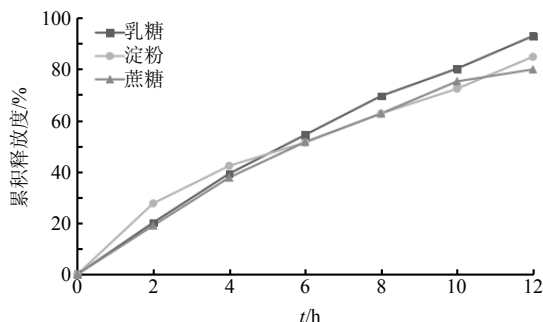


图 1 不同填充剂对药物释放的影响

Fig. 1 Effects of various fillers on drug release

2.4.2 片芯促渗剂的选择 常用的促渗剂有 NaCl、甘露醇、KCl 等。固定片芯其他组分用量不变, 单片剂量分别加入 150 mg NaCl、KCl 和甘露醇作为促渗剂, 按“2.2”项下制备莲心总碱渗透泵控释片, 考察 3 种促渗剂对莲心总碱释放的影响, 以 f_2 相似因子进行结果判定。结果显示, 甘露醇、NaCl 及 KCl 的释药曲线间 f_2 均 < 50 , 表明 3 种不同促渗剂对渗透泵片释药行为影响显著, 由图 2 可知, NaCl 作促渗剂对药物的释放的促进作用明显优于 KCl 与甘露醇, 且释药稳定、12 h 释药完全, 故 NaCl 为莲心总碱渗透泵片最佳促渗剂。

2.4.3 促渗剂用量对药物莲心总碱释放的影响 固定片芯其他组分用量不变, 单片剂量分别加入 100、

150、200 mg 的 NaCl, 用乳糖调节片质量, 按“2.2”项下制备莲心总碱渗透泵控释片, 探究 NaCl 用量对莲心总碱释放的影响, 以 f_2 相似因子判定。结果显示 100~150 mg ($f_2 = 61.2$) 和 150~200 mg ($f_2 = 68.9$) 释药行为相似, 100~200 mg ($f_2 = 48.5$) 释药行为不相似, 说明 NaCl 用量对释药有很大影响。由图 3 可知, 在 100 mg 时, 莲心总碱释放不完全且速率小, 2~6 h 时, 前期突释, 150 mg 时, 药物释放良好。故单片 NaCl 用量为 150 mg。

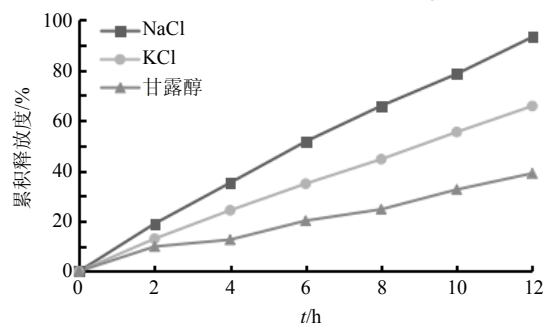


图 2 不同促渗剂对药物释放的影响

Fig. 2 Effects of various penetration enhancers on drug release

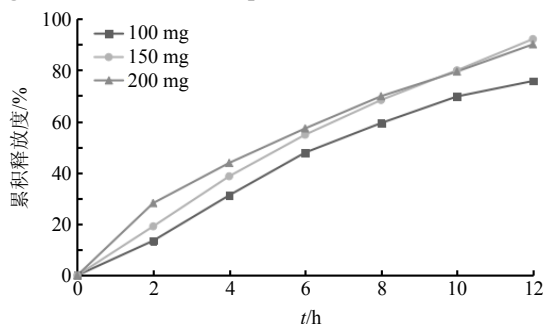


图 3 促渗剂用量对药物释放的影响

Fig. 3 Effects of penetration enhancer dosage on drug release

2.4.4 增塑剂用量对药物莲心总碱释放的影响 在参考文献报道^[9]及预试验的基础上, 选用 DBP 作为包衣膜增塑剂, 并考察其用量。结果发现, 释药速率随 DBP 的增加而降低, 原因是 DBP 为疏水性物质, 用量增加会减少水透过衣膜, 降低莲心总碱释放速率, 但 DBP 的用量过少会导致包衣膜韧性不够而出现破裂。固定包衣液处方, 向包衣溶剂中分别加相当于 CA 15%、30%、45% 的 DBP, 考察 DBP 用量对释放的影响, 以 f_2 相似因子判定。结果 DBP 15%~30% ($f_2 = 81.6$) 和 30%~45% ($f_2 = 51.8$) 释药行为相似, 15%~45% ($f_2 = 39.7$) 释药行为不相似。图 4 说明增塑剂用量可影响莲心总碱释放, 释放大度随用量增加而降低, 45% 用量导致前期释放过度、后期释放不完全, 考虑到 30% 用量释药曲线平

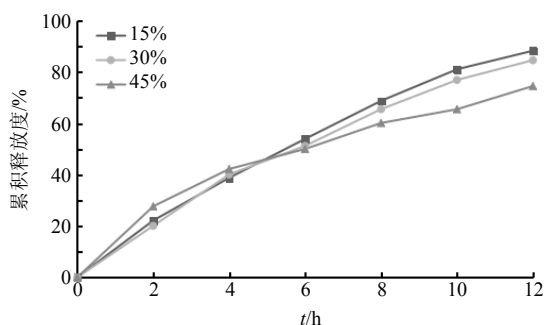


图 4 增塑剂用量对莲心总生物碱释放的影响

Fig. 4 Effects of plasticizer dosage on release of liensinine

稳更接近零级释放,故选择 DBP 的用量为包衣液的 30%。

2.4.5 致孔剂用量对药物莲心总碱释放的影响 传统的渗透泵片制剂,常采用包衣膜机械致孔的方法来制备释药孔,该方法技术落后,不适用于大生产。本实验将采用在包衣液中加入水溶性致孔剂的方法替代机械打孔,简单方便,释药平稳。在预试验的基础上,以 PEG400 作致孔剂,考察其用量,固定其他不变,在包衣溶剂中加入相当于 CA 质量 45%、90%、135% 的 PEG400,考察致孔剂的量对释放的影响。结果显示,致孔剂用量组间释药曲线均不相似 ($f_2 < 50$),表明不同致孔剂用量对药物释放有显著影响。由图 5 可知,随 PEG400 用量增加,莲心总碱释放度和释药速率相应增大,原因是微孔数目增加使药物释放速率加快,135% 用量组渗透泵片前期突释严重,45% 用量组 12 h 累积释放不完全,考虑到渗透泵片零级释放的特征,故选用致孔剂用量为 90%。

2.4.6 包衣膜厚度对药物莲心总碱释放的影响 固定其他因素,以包衣增重计膜厚度,片芯分别增重 2%、4%、6%,考察膜厚度对莲心总碱释放的影响,以 f_2 相似因子判定。结果显示,不同包衣增重组间释药曲线均不相似 ($f_2 < 50$),表明不同包衣膜厚度对药物释放有显著影响。图 6 说明释药速率及 12 h

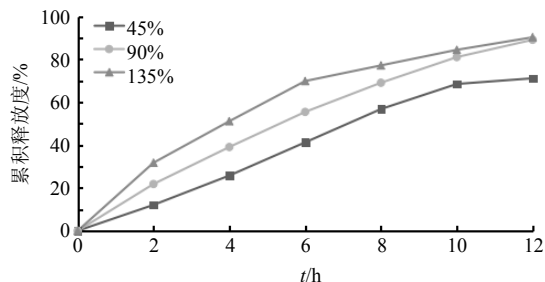


图 5 致孔剂用量对药物释放的影响

Fig. 5 Effects of pore former dosage on drug release

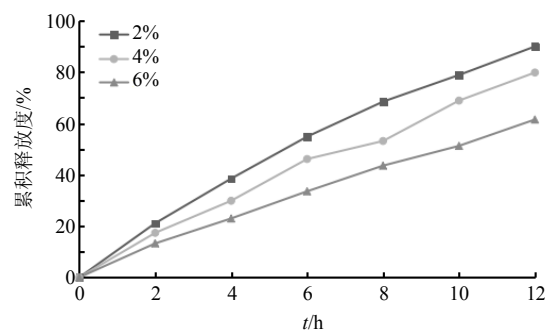


图 6 包衣膜厚度对药物释放的影响

Fig. 6 Effects of coating film on drug release

累积释放度随包衣膜厚度增加而降低。故包衣膜厚度以片芯增重 2% 较好。

2.5 星点设计-效应面法优化莲心总碱固体分散体渗透泵控释片处方

2.5.1 星点试验设计 预试验及单因素试验结果表明,促渗剂 NaCl 的用量、致孔剂 PEG400 的用量、包衣增重是影响莲心总碱渗透泵控释片释放的主要因素。设定变量 NaCl 用量 (X_1)、PEG400 用量 (X_2)、包衣增重 (X_3),以莲心总碱微孔渗透泵片在 2、6、12 h 的累积释放度 (Y_2 、 Y_6 、 Y_{12}) 为评价指标进行 3 因素 5 水平 ($-\alpha$ 、 -1 、 0 、 $+1$ 、 $+\alpha$) 的星点-效应面法设计 ($\alpha = 1.682$)。在预试验的结果上确定 $100 < X_1 < 200$ mg/片, $60\% < X_2 < 120\%$, $2\% < X_3 < 6\%$ 。因素水平及代码见表 1,实验安排及结果见表 1。

2.5.2 试验结果及分析 对表 1 结果借助 9.0 版 Design-Expert 统计分析,得到 Y_2 、 Y_6 、 Y_{12} 的响应面方差分析和二次回归方程的方差分析结果,见表 2。

2.5.3 方程拟合 借助 9.0 版 Design-Expert,以莲心总碱累积释放度 Y_2 、 Y_6 、 Y_{12} 为指标,对各因素进行多元线性回归和二项式方程拟合。

多元线性回归方程: $Y_2 = 22.91 + 1.74 X_1 + 2.57 X_2 - 0.98 X_3 + 0.39 X_1 X_2 + 0.33 X_1 X_3 - 1.67 X_2 X_3 - 0.26 X_1^2 - 1.50 X_2^2 - 0.21 X_3^2$ ($R^2 = 0.7186$); $Y_6 = 55.47 + 1.95 X_1 + 4.19 X_2 - 3.57 X_3 - 0.86 X_1 X_2 + 0.14 X_1 X_3 - 2.88 X_2 X_3 - 1.78 X_1^2 + 0.35 X_2^2 - 0.58 X_3^2$ ($R^2 = 0.6153$); $Y_{12} = 92.62 + 3.13 X_1 + 4.09 X_2 - 4.78 X_3 - 2.28 X_1 X_2 - 0.57 X_1 X_3 - 2.48 X_2 X_3 - 1.80 X_1^2 - 2.09 X_2^2 - 2.18 X_3^2$ ($R^2 = 0.7812$)。

二项式拟合方程: $Y_2 = -55.42406 + 0.042337 X_1 + 1.19617 X_2 + 6.04367 X_3 + 6.66314 X_1 X_2 + 8.83691 X_1 X_3 - 0.078782 X_2 X_3 - 3.19056 X_1^2 - 5.039109 X_2^2 - 0.14945 X_3^2$ ($R^2 = 0.9328$); $Y_6 = -74.72259 + 0.80062 X_1 + 0.81961 X_2 + 11.88699$

表 1 星点试验设计及结果

Table 1 Design and results of CCD-RSM

试验号	$X_1/(\text{mg} \cdot \text{片}^{-1})$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	$Y_2/\%$	$Y_6/\%$	$Y_{12}/\%$	试验号	$X_1/(\text{mg} \cdot \text{片}^{-1})$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	$Y_2/\%$	$Y_6/\%$	$Y_{12}/\%$
1	120.27 (-1)	72.16 (-1)	2.81 (-1)	17.09	47.38	80.50	11	150 (0)	60 (- α)	4 (0)	14.70	51.44	79.47
2	179.73 (+1)	72.16 (-1)	2.81 (-1)	18.79	50.78	88.21	12	150 (0)	120 (+ α)	4 (0)	23.20	60.48	95.43
3	120.27 (-1)	107.84 (+1)	2.81 (-1)	25.01	64.16	94.82	13	150 (0)	90 (0)	2 (- α)	23.07	59.77	96.06
4	179.73 (+1)	107.84 (+1)	2.81 (-1)	27.97	66.53	98.35	14	150 (0)	90 (0)	6 (+ α)	22.10	46.87	78.36
5	120.27 (-1)	72.16 (-1)	5.19 (+1)	16.98	44.90	75.23	15	150 (0)	90 (0)	4 (0)	22.38	56.64	91.92
6	179.73 (+1)	72.16 (-1)	5.19 (+1)	19.73	51.27	85.61	16	150 (0)	90 (0)	4 (0)	22.13	55.29	92.97
7	120.27 (-1)	107.84 (+1)	5.19 (+1)	17.92	52.55	84.57	17	150 (0)	90 (0)	4 (0)	23.26	53.72	92.26
8	179.73 (+1)	107.84 (+1)	5.19 (+1)	22.51	53.09	80.87	18	150 (0)	90 (0)	4 (0)	22.75	54.41	93.46
9	100 (- α)	90 (0)	4 (0)	18.94	45.75	80.92	19	150 (0)	90 (0)	4 (0)	23.93	57.49	92.25
10	200 (+ α)	90 (0)	4 (0)	25.97	54.07	95.66							

表 2 星点试验结果分析

Table 2 Results analysis of CCD-RSM

项目	Y_2		Y_6		Y_{12}	
	系数	P 值	系数	P 值	系数	P 值
模型	-55.424 060	<0.000 1	-74.722 590	0.000 2	-161.287 730	<0.000 1
X_1	0.042 337	0.000 1	0.800 620	0.007 7	1.166 930	0.000 4
X_2	1.196 170	<0.000 1	0.819 610	0.007 7	2.527 380	<0.000 1
X_3	6.043 670	0.005 0	11.886 990	0.000 2	21.245 990	<0.000 1
X_1X_2	6.663 140	0.291 8	-1.732 370	0.281 2	-4.611 250	0.014 3
X_1X_3	8.836 910	0.358 3	3.758 980	0.853 2	-0.016 111	0.469 2
X_2X_3	-0.078 782	0.000 9	-0.135 780	0.003 9	-0.116 940	0.009 4
X_1^2	-3.190 560	0.357 0	2.162 780	0.012 4	-2.178 680	0.012 5
X_2^2	-5.039 109	0.000 3	1.041 148	0.550 7	-7.052 151	0.005 5
X_3^2	-0.149 450	0.445 4	-0.408 840	0.338 9	-1.541 040	0.004 4

$X_3 - 1.732\ 37 X_1X_2 + 3.758\ 98 X_1X_3 - 0.135\ 78 X_2X_3 - 2.162\ 78 X_1^2 + 1.041\ 148 X_2^2 - 0.408\ 84 X_3^2$ ($R^2 = 0.951\ 1$); $Y_{12} = -161.287\ 73 + 1.166\ 93 X_1 + 2.527\ 38 X_2 + 21.245\ 99 X_3 - 4.611\ 25 X_1X_2 - 0.016\ 111 X_1X_3 - 0.116\ 94 X_2X_3 - 2.178\ 68 X_1^2 - 7.052\ 151 X_2^2 - 1.541\ 04 X_3^2$ ($R^2 = 0.927\ 5$)。

分析回归、拟合方程的 R^2 可得, 回归方程的 R^2 均小于拟合方程。可见回归拟合度不佳, 预测性差, 故选择二项式模型为最佳拟合模型。

2.5.4 Y_2 、 Y_6 、 Y_{12} 效应面分析 3D 效应面仅能解释 2 因素和指标值的关系, 故设定 1 个因素为中值, 以 Design-Expert 9.0 版软件分别绘制其他 2 因素对渗透泵片 2、6、12 h 累积释放度 Y_2 、 Y_6 、 Y_{12} 的 3 维效应图。 Y_2 随 NaCl 用量增加而变大, 随 PEG400 用量增加而提高, 而包衣增重加大对 Y_2 有减小趋势, 但不显著。 Y_6 随 NaCl 用量的增加而变大, 随

PEG400 用量增加而提高, 而随包衣增重的增大而略有减小。 Y_{12} 随 NaCl 用量增加而变大, 随 PEG400 用量增加而提高, 而随包衣增重的增大而显著减小。结果见图 7。

2.5.5 效应面优化和预测 根据渗透泵片满足零级释放的特性, 设定莲心总碱渗透泵片 2、6、12 h 取样累积释放度应满足: Y_2 20%~25%; Y_6 50%~55%; $Y_{12} > 90\%$ 。在满足 12 h 累积释放度最大化条件下, 利用 Design-Expert 9.0 版软件优化处方, 得到最优处方为 NaCl 用量为 166.0 mg, PEG400 用量为 80.5%, 包衣增重为 3.5%。

2.5.6 优化处方的验证 按最优处方进行压片、包衣, 制备 3 批渗透泵片进行累积释放度测定。对验证实验数据和预测值进行分析, 渗透泵控释片 2、6、12 h 累积释放度见图 8 和表 3。分析图 8 和表 3 结果可知, Y_2 、 Y_6 、 Y_{12} 的实际值与预测值相对误差 (相

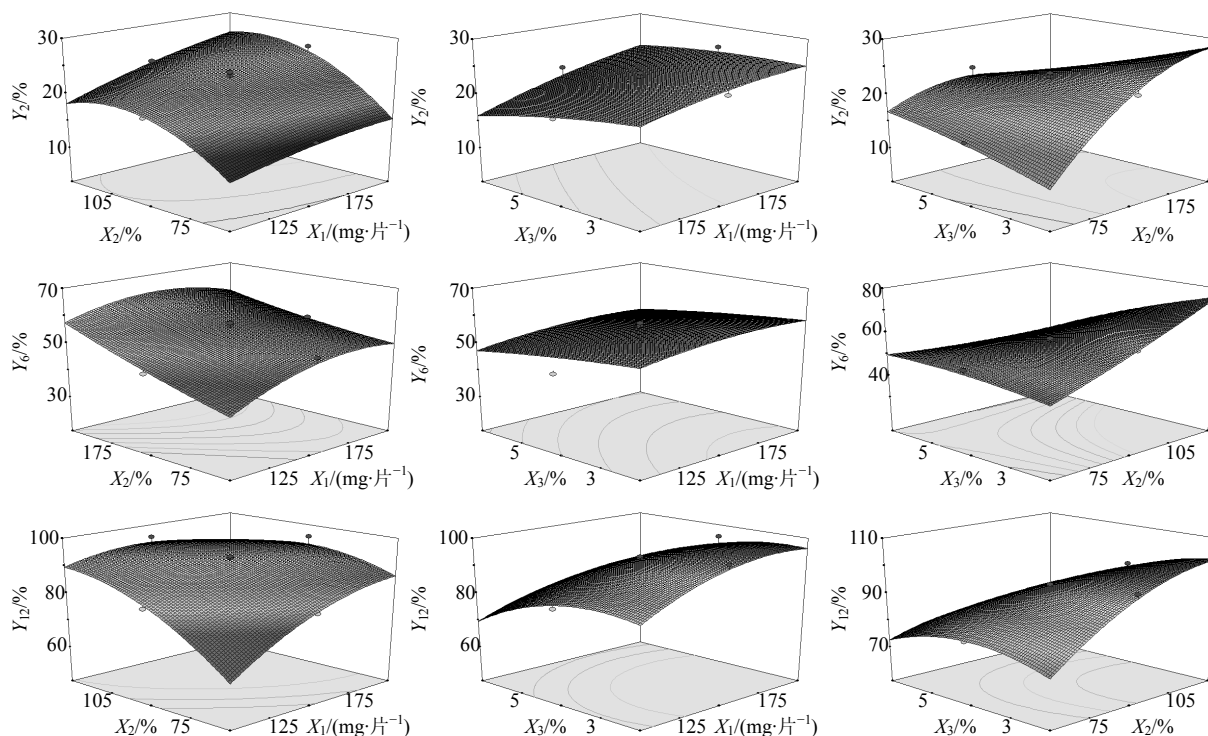


图 7 制备工艺中各因素对不同考察指标影响的响应曲面

Fig. 7 Response surface model (RSM) of each factor on various inspection indexes in preparation

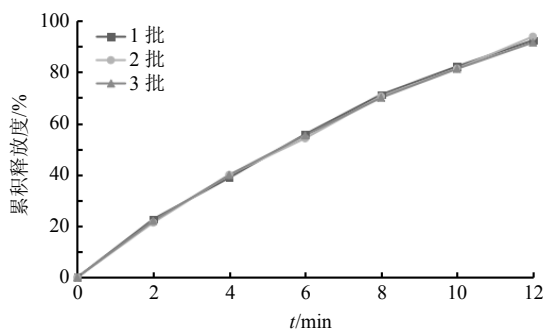


图 8 验证处方的释药曲线 ($n = 3$)

Fig. 8 Release curves of verified prescription ($n = 3$)

表 3 预测值与实测值比较

Table 3 Comparison on predicted values and actual values

效应值	预测值/%	实测值/%	相对误差/%
Y_2	21.79	22.03	1.10
		21.35	2.02
		22.69	4.13
Y_6	54.82	54.20	1.13
		55.78	1.75
		55.34	0.94
Y_{12}	92.83	91.55	1.37
		93.86	1.11
		92.42	0.44

对误差=|预测值-实测值|/预测值均低于 5%，可说明实验预测模型方程可较好地预测各因素和评价间的关系。3 个批次验证处方释药曲线的 R^2 分别为 0.994 1、0.985 6、0.982 2，表明莲心总碱渗透泵片零级释放特性良好。

2.5.7 释药模型拟合 根据《中国药典》2015 年版附录 XIX D 缓、控释制剂指导原则，借助 Origin 软件对莲心总碱渗透泵片药物释放曲线进行零级、一级和 Higuchi 模型拟合，阐明本制剂的释药机制。 R^2 越大，则模型拟合度越高。结果见表 4。结果显示，零级释药模型的 R^2 最大，说明莲心总碱渗透泵片体外溶出实验符合零级释放特征。

3 讨论

莲心总碱主要含莲心碱、异莲心碱和甲基莲心碱均为酚性双苄异喹啉生物碱，理化性质和生物活性相似。本实验以莲心碱为对照品，采用紫外分光

表 4 释药模型拟合结果

Table 4 Results of release curve fitting

序号	释药模型	拟合方程	R^2
1	零级	$Q = 5.46 t + 7.631 4$	0.993 7
2	一级	$\ln(100 - Q) = -0.127 7 t + 4.605 2$	0.875 9
3	Higuchi	$Q = 27.153 8 t^{1/2} - 9.601 3$	0.953 1

光度法对莲心总碱固体分散体渗透泵控释片的体外释放度进行考察,操作简单,方法可行。

固体分散技术是将药物均匀分散在载体材料中形成固体分散体的新技术,药物以分子、无定型或微晶等高度分散状态存在于固体分散体中,同时药物周围的水溶性载体材料可促进药物与水的接触、润湿,因此固体分散体可提高药物的溶出速率。本课题组通过前期实验研究证明,以水溶性载体材料 PVP-K30 通过溶剂法制备的莲心总碱固体分散体,可显著改善莲心总碱的溶出性能^[6]。

累积释放度是缓控释制剂质量标准评价的重要因素,目前常用的数据统计方法较多,其中 f_2 相似因子法因计算简单、结果可靠,作为评价药物体外释放曲线相似性的方法^[10-11],已被欧盟 EMEA 和美国 FDA 的 CDER 收录并推荐使用。

渗透泵型控释片是利用渗透压原理制成,主要由药物、半透膜材料、渗透压活性物质和助推剂组成,渗透泵型控释片口服后胃肠道的水分通过半透膜进入片芯,使药物溶解,因渗透压活性物质使膜内溶液成为高渗溶液,从而使水分继续进入膜内,药物随水分子一起从释药小孔恒速释出^[12-13]。渗透泵的半透膜材料主要有 CA 和乙基纤维素(EC)等,据相关文献及预试验结果^[14-15],在相同的成膜条件下,CA 控释膜对药物的通透性为 EC 控释膜的 10 倍。且国产 CA 廉价易得,可制得理想恒速释药的渗透泵片,因此,本研究采用 CA 作为渗透泵片的半透膜材料。

在前期预试验的基础上,莲心总碱渗透泵片在不同的 pH 值溶液中释药行为没有显著性差异,根据《中国药典》2015 年版对缓释、控释制剂指导原则“以脱气的新鲜纯化水为最佳释放介质”,故选择经济方便的纯化水作为溶出介质进行渗透泵片体外释放度的测定。

在药物制剂的处方和制剂工艺的筛选中,常需考察影响结果的多因素,并优化结果。当因素及水平较多时,常需要考虑采用次数较少、精度较高的试验设计优化方案。正交、均匀设计最为常用,基本能满足一般实验要求,但实验精度不高,最佳点的取值仅仅限定于试验所设定的水平值;不能很好地考察各因素之间的相互作用等。而近年来兴起的星点设计可以克服上述缺点。本研究是在充分的预实验基础上,采用星点设计-效应面法对莲心碱渗透

泵控释片处方进行优化,通过处方验证实验表明,实测值与预测值趋势基本一致,所建立的数学模型有良好的预测性。所得处方制备的莲心总碱渗透泵片体外溶出实验符合零级释放特征,重现性较好,达到了优选处方工艺的目标。

参考文献

- [1] 陈笑,富志军. HPLC 法测定莲子心提取物及其胶囊剂中三种主要生物碱的含量 [J]. 解放军药学报, 2015, 30(4): 321-323.
- [2] 许磊,姚崇舜,陈济明. 莲心碱的研究概况 [J]. 中草药, 2000, 31(12): 955-957.
- [3] 余万桂,邓德明,陈庭煊,等. 莲心碱对大鼠脑缺血/在灌注后 TNF- α 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1): 16-18.
- [4] 孙彩霞,赵俊霞,苏建春,等. 水蜈蚣总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片的处方优化研究 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2782-2786.
- [5] 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.
- [6] 唐婷,周江,廖琼,等. 莲心碱的固体分散体与包合物的体外溶出度及大鼠药动学研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(16): 2260-2262.
- [7] 唐婷,严航,周江,等. 莲心碱固体分散体的表征及体外溶出度的测定 [J]. 中成药, 2015, 37(8): 1853-1855.
- [8] 杨炎炎,许兆杰,易军,等. 氢氯噻嗪包合物微孔渗透泵片的制备 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(1): 69-74.
- [9] 钟玲,尹蓉莉,李肖屹. 人参总皂苷渗透泵片的片芯处方研究 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(3): 515-517.
- [10] Lindberg N O, Lundstedt T. Application of multivariate analysis in pharmaceutical development work [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1995, 21(9): 987-1007.
- [11] Shah V P, Tsong Y, Sathe P, et al. In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f_2 [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(6): 889-896.
- [12] 李伟,张志宏,聂淑芳,等. 格列齐特推拉式渗透泵的制备 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(3): 233-236.
- [13] 赵俊霞,孙彩霞,苏建春,等. 星点设计-效应面法优化广金钱草总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片处方 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3081-3086.
- [14] 颜廷旭,杨星钢,程洁. 四逆散双层渗透泵控释片片芯单因素考察 [J]. 中国药剂学杂志, 2010, 8(2): 64-72.
- [15] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.