

星点设计-效应面法优化 32.5%苯醚甲环唑·嘧菌酯 泡腾片剂配方

喻湘林¹, 杨琛², 朱锐¹, 任璐¹, 王宁宁¹, 李晓刚^{1*}

(1.湖南农业大学生物安全科学技术学院, 湖南 长沙 410128; 2.吉首市农业局, 湖南 吉首 416000)

摘 要:应用星点设计-效应面法对 32.5%苯醚甲环唑·嘧菌酯泡腾片剂配方进行优化, 以分散剂、崩解剂和起泡剂用量为考察因素, 以片剂悬浮率和崩解时间为考察指标, 采用多元非线性回归拟合选择合适模型, 依据模型在各因素设定范围内获得最佳配方为: 分散剂 WG5 质量分数为 4.75%, 分散剂 TXC 质量分数为 1.50%, 崩解剂聚乙烯吡咯烷酮 PVPP 质量分数为 5.00%, 起泡剂酒石酸和碳酸氢钠质量分数均为 20%, 该条件下进行 3 次重复试验, 结果表明, 片剂实际平均悬浮率为 86.42%, 平均崩解时间为 159 s, 与预测值 86.14%和 160 s 无显著差异。

关 键 词: 苯醚甲环唑; 嘧菌酯; 泡腾片剂; 星点设计-效应面法

中图分类号: TQ450.4⁺5

文献标志码: A

文章编号: 1007-1032(2013)03-0323-04

The 32.5% difenoconazole-azoxystrobin effervescent tablet optimized by central composite design-response surface method

YU Xiang-lin¹, YANG Chen², ZHU Rui¹, REN Lu¹, WANG Ning-ning¹, LI Xiao-gang^{1*}

(1.College of Biosafety Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China; 2.Jishou Municipal Bureau of Agriculture, Jishou, Hunan 416000, China)

Abstract: The aims of the present study are to exam the dispersing agent, disintegrating agent and blowing agent, based on the index of tablet suspension rate and disintegration time. The data is simulated by using multi-nolinear equation to select proper model. The best formulations based on the factors within setting ranges are: WG5(4.75%), TXC(1.50%), PVPP(5.00%), foaming agent(40%). Three times of repeated experiments showed that the average rate of suspension was 86.42%, disintegration time was 159 s, almost equal to the predictions: 86.14% and 160 s.

Key words: effervescent tablet; difenoconazole; azoxystrobin; central composite design-response surface methodology

苯醚甲环唑是新型三唑类内吸性杀菌剂, 具有毒性低、化学稳定性高、杀菌谱广、持效期长等优点^[1], 用于防治多种作物的真菌病害^[2]。嘧菌酯是甲氧基丙烯酸甲酯类杀菌剂, 与目前国内市场上使用的其他杀菌剂无交互抗性^[3], 抑菌活性高, 抗病谱广且对人类和环境的毒性相对较低。先正达公司开发的“阿米妙收”是 32.5%苯醚甲环唑·嘧菌酯混配的悬浮剂商品, 兼具保护和治疗活性, 适于抗性管理

和病害综合治理^[4], 笔者在对其进行室内毒力测定基础上, 拟将 32.5%苯醚甲环唑·嘧菌酯开发成泡腾片剂(苯醚甲环唑含量为 12.5%, 嘧菌酯含量为 20%), 用于作物真菌性病害的防治。

农药剂型配方多采用均匀设计和正交设计优化法^[5], 但该 2 种优化方案试验精度不够, 建立的数学和统计模型预测性较差, 且仅适用于线性模型拟合, 当试验接近较优区域时, 往往非线性关系居

收稿日期: 2012-12-06

基金项目: 湖南省科技厅项目(2012NK4018); 长沙市科技局项目(K1104013-21)

作者简介: 喻湘林(1986—), 男, 湖南吉首人, 硕士研究生, 主要从事农药剂型加工与应用研究, yxl211@tom.com; *通信作者, lxgang@yahoo.cn

多而大大降低模型拟合度^[6]。近年来,星点设计和效应面优化法被广泛应用于药学试验设计和优化方案中^[7-10],结果均表明,星点设计-效应面法二次响应面模型拟合度较高,预测值和实际值误差在3%以内。

笔者采用星点设计和效应面优化法,考察分散剂、崩解剂和起泡剂用量对32.5%苯醚甲环唑·噁菌酯泡腾片剂悬浮率和崩解性的影响,比较各因素和评价指标之间的相关性,并进行方程拟合,建立数学模型,以期得到较优农药配方。

1 材料与方法

1.1 材料

98.2%噁菌酯原药(江阴苏利化学股份有限公司产品),95%苯醚甲环唑原药(山东东泰农化有限公司产品)。润湿分散剂:YUS-WG5、YUS-LXC、YUS-TXC(YUS系列助剂由竹本油脂株式会社提供)。起泡剂:酒石酸、碳酸氢钠;崩解剂:交联聚乙烯吡咯烷酮PVPP;粘结剂:聚维酮K₃₀;流动调节剂:聚乙二醇6000,均由国药集团化学试剂有限公司提供。

主要仪器有:FS-II气流粉碎机(浙江中恒仪器仪表有限公司出品)、TP1400实验型压片机(上海沃迪科技有限公司出品)、45 μm标准试验筛等。

1.2 方法

1.2.1 泡腾片剂的制备

将原药、辅料过气流粉碎机粉碎,取原药与适量润湿剂、分散剂、酸碱源等按照效应面法设计配方比例配制,过45 μm筛混合(配方其他成分含量不变,载体补至100%),于(54±2)℃真空干燥箱内烘干,在相对湿度为30%以下的环境直接压制成直径为1 cm的片剂。

1.2.2 泡腾片剂配方优化试验

前期试验表明,悬浮率和崩解性与分散剂、泡腾剂、崩解剂含量有关,故以分散剂WG5质量分数(X_1)、分散剂TXC质量分数(X_2)、崩解剂PVPP质量分数(X_3)和起泡剂质量分数(X_4)为影响因素,以泡腾片的悬浮率(Y_1)和崩解时间(Y_2)作为评价指标,

采用4因素5水平的星点设计(表1),对32.5%苯醚甲环唑·噁菌酯的配方进行优化。根据预试验的结果,选定WG5含量为总量的1.00%~6.00%,TXC含量为总量的1.00%~6.00%,崩解剂含量为总量的2.00%~6.00%,起泡剂含量为总量的35.00%~45.00%,共设计30个试验方案。

表1 星点设计的因素和水平

因素	水平/%				
	$-\alpha$	-1	0	1	α
X_1	1.00	2.25	3.50	4.75	6.00
X_2	1.00	2.25	3.50	4.75	6.00
X_3	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00
X_4	30.00	32.50	35.00	37.5	40.00

1.2.3 泡腾片悬浮率的测定

泡腾片剂悬浮率按照CIPAC规定的水分散剂标准^[11]测量。

1.2.4 泡腾片崩解性的测定

将泡腾片投入水层厚度为5~7 cm的水槽中,泡腾片入水即开始计时,药片完全分散时计时结束。泡腾片在7 min内完全分散判定为合格。各配方压制5粒泡腾片做崩解性测定,结果取其平均值。

1.3 数据分析

数据处理使用Design-Expert V8.0.6软件。

2 结果与分析

2.1 效应面模型拟合

星点设计-效应面法试验的32.5%苯醚甲环唑·噁菌酯泡腾片剂的悬浮率和崩解时间列于表2。

表2 效应面试验设计的泡腾片的悬浮率和崩解时间
Table 2 Suspension rate and disintegration time of effervescent tablet by response surface methodology

试验号	X_1 /%	X_2 /%	X_3 /%	X_4 /%	Y_1 /%	Y_2 /s
1	3.50	6.00	4.00	35.00	60.12	156
2	3.50	3.50	2.00	35.00	63.68	176
3	1.00	3.50	4.00	35.00	62.50	160
4	3.50	3.50	6.00	35.00	68.15	148
5	3.50	1.00	4.00	35.00	72.32	165
6	6.00	3.50	4.00	35.00	77.50	161
7	3.50	3.50	4.00	40.00	73.40	151
8	3.50	3.50	4.00	30.00	73.60	173

续表

试验号	X ₁ /%	X ₂ /%	X ₃ /%	X ₄ /%	Y ₁ /%	Y ₂ /s
9	4.75	2.25	5.00	37.50	80.25	150
10	4.75	2.25	3.00	32.50	81.63	180
11	2.25	4.75	5.00	37.50	66.60	148
12	2.25	4.75	3.00	32.50	61.38	173
13	4.75	2.25	3.00	37.50	79.84	150
14	4.75	4.75	5.00	32.50	67.56	150
15	2.25	4.75	5.00	32.50	62.90	147
16	4.75	4.75	5.00	37.50	78.60	153
17	4.75	2.25	5.00	32.50	78.50	162
18	2.25	2.25	5.00	32.50	68.61	163
19	2.25	2.25	3.00	32.50	67.85	178
20	4.75	4.75	3.00	37.50	71.42	171
21	2.25	2.25	5.00	37.50	63.75	164
22	2.25	4.75	3.00	37.50	60.20	175
23	4.75	4.75	3.00	32.50	61.80	180
24	2.25	2.25	3.00	37.50	59.70	167
25~30	3.50	3.50	4.00	35.00	66.59	146

酒石酸和碳酸氢钠比例为 1 : 1 ; 25 ~ 30 号为重复试验, 用平均值表示。

根据表 2 结果, 采用 Design-Expert V8.0.6 软件设计并进行分析, 得到二次回归方程:

$$Y_1=618.25785-17.0404X_1-27.06947X_2-12.33633X_3-26.1658X_4-1.2804X_1X_2-0.1255X_1X_3+0.6222X_1X_4+0.9385X_2X_3+0.7246X_2X_4+0.32825X_3X_4+0.60007X_1^2-4.73333X_2^2-0.83646X_3^2+0.29002X_4^2, (R^2=0.968, P=0.000);$$

$$Y_2=1361.535+3.70667X_1-45.89333X_2-68X_3-54.72667X_4+1.64X_1X_2+0.25X_1X_3-0.82X_1X_4-3.25X_2X_3+0.98X_2X_4+1.025X_3X_4+2.52667X_1^2+2.52667X_2^2+4.32292X_3^2+0.69167X_4^2, (R^2=0.9597, P=0.000)。$$

方差分析结果(表 3、表 4)表明, 悬浮率和崩解时间二次效应面模型 P 值均为 0.000, 达到极显著水平(P < 0.01), 决定系数 R² 分别为 0.968 和 0.959 7, 说明模型拟合较好。

2.2 各因素及相互作用对泡腾片剂悬浮率的影响

从表 3 可知, X₁、X₂ 对二次响应面模型效果极显著(P < 0.01), X₃ 效果显著(P < 0.05)。这一结果表明, 所考察的 4 个因素中, 分散剂 WG5、TXC, 崩解剂 PVPP 对悬浮性均有显著影响, 而起泡剂影响不显著。随着分散剂 WG5 量的增多, 悬浮率明显增加, 而分散剂 TXC 随量增加悬浮率降低。WG5 是对苯醚甲环唑有明显分散作用的分散剂, 但出于

节省成本考虑, WG5 量的加入适量即可。TXC 是对啉菌酯具有一定分散作用的高分子分散剂, 量过多反而易使悬浮率下降。

表 3 悬浮率方差分析

Table 3 Analysis of variance suspension rate

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1 211.720 00	14	86.551 41	32.589 440	< 0.000 1
X ₁	586.180 50	1	586.180 50	220.716 100	< 0.000 1
X ₂	228.598 50	1	228.598 50	86.074 830	< 0.000 1
X ₃	42.373 84	1	42.373 84	15.955 140	0.021 2
X ₄	3.944 70	1	3.944 70	1.485 310	0.241 8
X ₁ X ₂	64.040 01	1	64.040 01	24.113 160	0.000 2
X ₁ X ₃	0.393 76	1	0.393 76	0.148 262	0.705 6
X ₁ X ₄	60.489 51	1	60.489 51	22.776 280	0.020 2
X ₂ X ₃	22.019 56	1	22.019 56	8.291 083	0.011 5
X ₂ X ₄	82.038 31	1	82.038 31	30.890 110	0.020 2
X ₃ X ₄	10.774 81	1	10.774 81	4.057 067	0.062 3
X ₁ ²	24.112 50	1	24.112 50	9.079 145	0.008 7
X ₂ ²	0.001 50	1	0.001 50	0.000 565	0.981 4
X ₃ ²	0.191 91	1	0.191 91	0.072 259	0.791 7
X ₄ ²	90.117 50	1	90.117 50	33.932 190	< 0.000 1
残差	39.837 18	15	2.655 81		
失拟项	34.479 23	10	3.447 92	3.217 576	0.104 5
纯误差	5.357 95	5	1.071 59		
总误差	1 251.557 00	29			

2.3 各因素及相互作用对泡腾片剂崩解时间的影响

从表 4 可知, X₃、X₄ 对二次效应面模型效果极

表 4 崩解时间方差分析

Table 4 Analysis of variance disintegration time

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	4 072.283	14	290.877 4	25.503 13	< 0.000 1
X ₁	12.041 67	1	12.041 67	1.055 772	0.320 5
X ₂	51.041 67	1	51.041 67	4.475 158	0.051 5
X ₃	1 552.042	1	1 552.042	136.077 7	< 0.000 1
X ₄	408.375	1	408.375	35.804 92	< 0.000 1
X ₁ X ₂	105.062 5	1	105.062 5	9.211 52	0.008 4
X ₁ X ₃	1.562 5	1	1.562 5	0.136 995	0.716 5
X ₁ X ₄	105.062 5	1	105.062 5	9.211 52	0.308 4
X ₂ X ₃	264.062 5	1	264.062 5	23.152 09	0.100 2
X ₂ X ₄	150.062 5	1	150.062 5	13.156 97	0.022 5
X ₃ X ₄	105.062 5	1	105.062 5	9.211 52	0.008 4
X ₁ ²	427.503	1	427.503	37.481 99	< 0.000 1
X ₂ ²	427.503	1	427.503	37.481 99	< 0.000 1
X ₃ ²	512.574 4	1	512.574 4	44.940 77	< 0.000 1
X ₄ ²	512.574 4	1	512.574 4	44.940 77	< 0.000 1
残差	171.083 3	15	11.405 56		
失拟项	157.083 3	10	15.708 33	5.610 119	0.035 4
纯误差	14	5	2.8		
总误差	4 243.367	29			

显著($P < 0.01$)。这一结果表明,所考察的4个因素中,崩解剂 PVPP 和起泡剂对崩解时间均有显著影响,而分散剂 WG5、TXC 影响不显著。随着 PVPP 和起泡剂用量的增加,片剂崩解时间明显缩短。

PVPP 含量为 5%~8%时,润湿时间短,而 PVPP 含量为 8%~15%时,润湿时间反而延长。考虑到泡腾片主要针对南方水稻田病害防治,如片剂在稻田水面崩解较快,则不能使农药成分有效均匀分散,因此,崩解时间不宜过短, PVPP 含量控制在 5%左右时,有较长崩解时间。起泡剂酒石酸和碳酸氢钠是优良的泡腾剂,以酒石酸为泡腾酸化剂,泡腾粒度大,吸湿性较小,便于生产操作。起泡剂的含量由 32.5%到 37.5%即能较大程度影响崩解时间,因此,起泡剂含量不宜过高,但泡腾产生的二氧化碳是片剂运动的主要推力,二氧化碳量的多少决定片剂的扩散范围。

2.4 配方优化及验证

应用 Design-Expert V8.0.6 软件分析,绘制影响较显著自变量的三维效应面(图略),并预测出最佳条件为:分散剂 WG5 质量分数 4.75%、TXC 质量分数 1.50%、PVPP 质量分数 5.00%、起泡剂质量分数 40%。预测悬浮率为 86.14%,崩解时间为 160 s。按照选取的最佳配方重复 3 次试验,将预测值和实际值进行比较。实际值平均悬浮率为 86.42%,平均崩解时间为 159 s,证明所得拟合方程可以较好地描述配方中各因素与评价指标的关系。

3 结论

应用星点设计-效应面法优化农药泡腾片剂配方,结果显示建立的数学模型拟合度较高,试验优选出的最佳配方范围内各项指标的变化较小,说明此配方稳定可靠,可用于农药剂型配方的预测和优化。分散剂 WG5 和 TXC 对泡腾片的悬浮性作用显著,崩解剂 PVPP 具有一定作用。崩解时间主要由 PVPP 和起泡剂决定。32.5%苯醚甲环唑·噁菌酯最佳配方确定为:原药质量分数 32.5%、WG5 质量分数 54.75%、TXC 质量分数 1.50%、PVPP 质量分数

5.00%、起泡剂质量分数 40%、聚乙二醇 6000 质量分数 4%、LXC 质量分数 2%、聚维酮 K₃₀ 质量分数 4%、载体质量分数 6.25%。该配方条件下片剂实际平均悬浮率为 86.42%,实际平均崩解时间为 159 s。

参考文献:

- [1] 李海华,廖福广,王鹏,等.杀菌剂苯醚甲环唑的制备[J].北京理工大学学报,2006,26(4):365-368.
- [2] 张雪燕,吴文锐,毛佳,等.气相色谱法测定三七中苯醚甲环唑残留量[J].湖南农业大学学报:自然科学版,2010,36(2):229-232.
- [3] 祁之秋,王英姿,李兴海,等.噁菌酯对番茄灰霉病菌的生物活性及防治方式研究[J].中国植保导刊,2008,28(12):5-7.
- [4] Gullino M L, Leroux P, Smith C M. Uses and challenges of novel compounds for plant disease control [J]. Crop Protection, 2000, 19(1): 1-11.
- [5] 魏方林,吴慧明,程敬丽,等.多因素试验设计方法在农药微乳剂配方研制中的应用研究[J].农药学报,2009,11(3):373-380.
- [6] 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.
- [7] 白艳杰,孙国祥,王平.星点设计-效应面法优化小檗碱-β-环糊精包合物制备工艺[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):63-68.
- [8] Azaliza Safarida Wasli, Madihah Md Salleh, Suraini Abd-Aziz, et al. Medium optimization for chitinase production from *Trichoderma virens* using central composite design[J]. Bioprocess Engineering, 2009, 14: 781-787.
- [9] Yi-Joon Kim, Sang-Unlee, Wa Gao. Application of statistical experimental design for optimization of downstream process for recovery of pullulan produced by *Aureobasidium pullulans* HP-2001[J]. Korean J Chem Eng, 2011, 28(7): 1580-1586.
- [10] 杨星星,谢红旗,李清明,等.星点设计-效应面法优化葡萄枝蔓中白藜芦醇的提取工艺[J].湖南农业大学学报:自然科学版,2012,38(3):282-286.
- [11] GB/T 14825-2006, 农药悬浮率测定方法[S].

责任编辑:罗慧敏

英文编辑:罗维