

# 星点设计-效应面法优化毛冬青分散片处方工艺

刘志刚<sup>1</sup>, 李雪玲<sup>2</sup>, 李沙沙<sup>2</sup>, 刘莉<sup>2</sup>, 翁立冬<sup>2</sup>, 刘强<sup>2</sup>, 朱红霞<sup>3\*</sup>, 黄德浩<sup>4</sup>, 黄志刚<sup>4</sup>

(1. 南方医科大学南方医院, 广州 510515; 2. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515;  
3. 南方医科大学中西医结合医院, 广州 510515; 4. 九惠制药股份有限公司, 广东惠州 516007)

**[摘要]** 目的: 优选毛冬青分散片的处方工艺, 为毛冬青的临床应用提供新选择。方法: 选择毛冬青醇提物为原料, 采用单因素试验筛选填充剂、崩解剂及润湿剂; 以崩解时限为因变量, 采用星点设计-效应面法考察微晶纤维素(MCC)、交联聚维酮(PVPP)及羧甲基淀粉钠(CMS-Na)用量对毛冬青分散片处方工艺的影响。结果: 最佳工艺条件为毛冬青醇提物40%, 磷酸氢钙27%, 18% MCC, 9% PVPP, 5% CMS-Na, 0.2% 三氯蔗糖, 3% 聚维酮, 0.8% 硬脂酸镁。崩解时限84.7 s, 与预测值的偏差3.3%。结论: 毛冬青分散片制备工艺简单, 崩解时限短, 制剂稳定性好, 适合工业化生产。

**[关键词]** 毛冬青; 分散片; 崩解时限; 填充剂; 润湿剂

**[中图分类号]** R283.6; R942; R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0013-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130013

## Optimization of Preparation Technology of Maodongqing Dispersible Tablets by Central Composite Design-response Surface Methodology

LIU Zhi-gang<sup>1</sup>, LI Xue-ling<sup>2</sup>, LI Sha-sha<sup>2</sup>, LIU Li<sup>2</sup>, WENG Li-dong<sup>2</sup>, LIU Qiang<sup>2</sup>, ZHU Hong-xia<sup>3\*</sup>, HUANG De-hao<sup>4</sup>, HUANG Zhi-gang<sup>4</sup> (1. Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. Jiuwei Pharmaceutical Co. Ltd., Huizhou 516007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize preparation process of Maodongqing dispersible tablets. **Method:** Taking alcohol extract of *Ilex pubescens* as raw material, fillers, disintegrating and wetting agent were screened by single factor test. With disintegration time limited as index, central composite design-response surface methodology was adopted to optimize formulation process by taking amounts of microcrystalline cellulose (MCC), cross-linked povidone (PVPP) and sodium carboxymethyl starch (CMS-Na) as factors. **Result:** The best preparation process was as following: alcohol extract of 40%, calcium hydrogen phosphate of 27%, MCC of 18%, PVPP of 9%, CMS-Na of 5%, PVP of 3%, sucralose of 0.2%, magnesium stearate of 0.8%. disintegration time limited was 84.7 s, whose deviation was 3.3% by comparing with the predictive value. **Conclusion:** Preparation process of Maodongqing dispersible tablets is simple with short disintegration time limited and good preparation stability, which is suitable for industrial production.

**[Key words]** *Ilex pubescens*; dispersible tablets; disintegration time limited; filler; wetting agent

毛冬青含有黄酮类、皂苷类、香豆素类及氨基酸等化学成分, 功效活血通脉、消肿止痛、清热解毒<sup>[1-5]</sup>, 常用于治疗风热感冒、肺热喘咳、咽痛、中心性视网膜炎等。目前, 市场上有毛冬青胶囊、毛冬青片、毛冬青注射剂3种剂型, 但这些剂型存在服用不

方便、生物利用度低、安全性差等缺点。中药分散片具有服用方便、吸收快、生物利用度高的特点。本实验拟采用星点设计-效应面法优化毛冬青分散片的处方工艺, 为毛冬青的制剂开发与临床推广提供参考。

**[收稿日期]** 20140915(003)

**[基金项目]** 省部中药速效片剂产学研结合创新平台项目(2012B090600024)

**[第一作者]** 刘志刚, 在读硕士, 从事中药中药新制剂与新剂型研究, Tel: 020-61641036, E-mail: liuzhigang\_8810@126.com

**[通讯作者]** \*朱红霞, 主治医师, 从事中西医结合基础与临床研究, Tel: 02061650398, E-mail: gzlq2002@163.com

## 1 材料

CP2250 型电子天平(上海佑科仪器仪表有限公司),SL4001N 型电子天平(上海民桥精密科技仪器有限公司),78X-3C 型片剂多用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司)。毛冬青醇提物(九惠制药股份有限公司),交联聚维酮(PVPP,德国巴斯夫股份公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,台湾永日化学工业股份有限公司),交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na,德国 JRS 集团药用辅料公司),微晶纤维素(MCC,天津市大茂化学试剂厂),聚维酮(PVP,广州市天润药业有限公司),试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 单因素试验考察

**2.1.1 填充剂** 称取毛冬青醇提物 10 g,分别选用淀粉、乳糖、磷酸氢钙及 MCC 各 11 g 为填充剂,加 PVPP 3.75 g,混匀,以适量 3% PVP 溶液为润湿剂,经 24 目筛制颗粒,65 °C 干燥,24 目筛整粒,加入硬脂酸镁 0.25 g,混匀,压制成片,规格 0.5 g/片。计算崩解时限分别为 157,165,134,127 s,后二者崩解效果较好,且 MCC 具有崩解剂和助悬剂的双重作用,故确定选择 MCC 和磷酸氢钙为填充剂。

**2.1.2 崩解剂** 选择 PVPP,CCMC-Na,CMS-Na 为崩解剂,其他条件同 2.1.1 项,结果崩解时限分别为 145,165,150 s,综合生产成本考虑,确定选择 PVPP 和 CMS-Na 为联合崩解剂。

**2.1.3 崩解剂加入方法及比例** 以 PVPP-CMS-Na (2:1)为联合崩解剂,考察联合崩解剂内加 100%,70%,50%,30% 的比例。内加比例 100% 时,所得分散片片面色均匀,崩解时限 135 s,崩解效果好;内加比例为 70%,50%,30% 时,虽然崩解效果较好,但制备的分散片片面色不均匀,故确定崩解剂的加入方法为 100% 内加。

**2.1.4 润湿剂** 考察 3% PVP 溶液,5% PVP 溶液,90% 乙醇和水为润湿剂,其他条件同 2.1.1 项。结果表明 3% PVP 溶液制备颗粒时,黏性适中,制备的分散片片面色均匀,崩解时限较快。

**2.2 处方工艺优选** 在单因素试验基础上,选择 MCC(15% ~ 21%),PVPP(6% ~ 12%)和 CMS-Na(3% ~ 7%)用量为自变量,崩解时限(Y)为因变量。根据星点设计原理,每个因素分别设定 5 个水平<sup>[6]</sup>,星点试验安排及结果见表 1。

采用 Design-Expert 8.0 统计软件分别对自变量的各水平进行方程拟合,得  $Y = 2\ 115.30 - 127.79X_1 - 89.69X_2 - 162.11X_3 + 0.88X_1X_2 +$

表 1 毛冬青分散片处方工艺星点试验分析

Table 1 Central composite analysis for prescription process of Maodongqing dispersible tablets

No.	$X_1$ MCC/%	$X_2$ PVPP/%	$X_3$ CMS-Na/%	崩解时限 /s
1	16.27	7.27	3.85	166
2	19.73	7.27	3.85	120
3	16.27	10.73	3.85	107
4	19.73	10.73	3.85	90
5	16.27	7.27	6.15	102
6	19.73	7.27	6.15	93
7	16.27	10.73	6.15	105
8	19.73	10.73	6.15	88
9	15.00	9.00	5.00	115
10	21.00	9.00	5.00	90
11	18.00	6.00	5.00	88
12	18.00	12.00	5.00	110
13	18.00	9.00	3.00	105
14	18.00	9.00	7.00	100
15	18.00	9.00	5.00	80
16	18.00	9.00	5.00	81
17	18.00	9.00	5.00	80
18	18.00	9.00	5.00	85
19	18.00	9.00	5.00	80
20	18.00	9.00	5.00	81

$2.32X_1X_3 + 5.47X_2X_3 + 2.86X_1^2 + 2.47X_2^2 + 6.46X_3^2$  ( $R^2 = 0.5408, P = 0.038$ )。以各自变量对因变量进行相关性分析,见表 2。结果显示该模型具有显著性,说明可用该方程进行处方工艺优选与预测, $X_1, X_1^2, X_3^2, X_2X_3$  均对因变量具有显著性影响。将 3 个自变量之一固定为中值,绘制因变量相对于另 2 个自变量的三维响应面图,见图 1。

表 2 崩解时限方差分析

Table 2 ANOVA of disintegration time limited

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	5 922.50	9	658.06	3.49	0.032 3
$X_1$	1 250.26	1	1 250.26	6.62	0.027 7
$X_2$	199.85	1	199.85	1.06	0.327 8
$X_3$	767.53	1	767.53	4.07	0.071 4
$X_1X_2$	55.12	1	55.12	0.29	0.600 8
$X_1X_3$	171.13	1	171.13	0.91	0.363 5
$X_2X_3$	946.13	1	946.13	5.01	0.049 1
$X_1^2$	1 150.72	1	1 150.72	6.10	0.033 2
$X_2^2$	858.04	1	858.04	4.55	0.058 8
$X_3^2$	1 150.72	1	1 150.72	6.10	0.032 2
残差	1 887.70	10	188.77		
失拟项	1 868.87	5	373.77	99.23	0.000 1
纯误差	18.83	5	3.77		
总数	7 810.20	19			

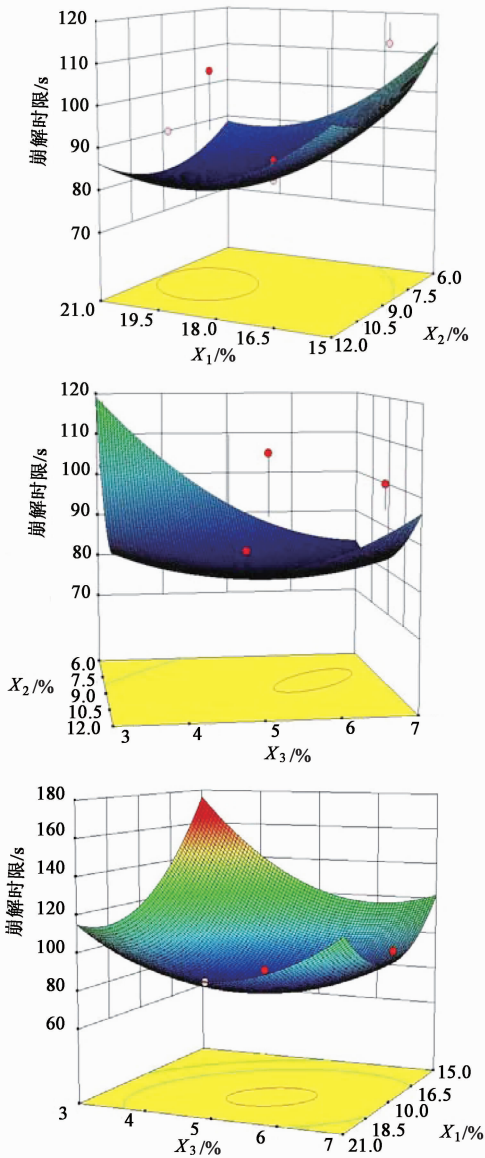


图 1 MCC, PVPP, CMS-Na 用量与崩解时限的三维响应面  
Fig. 1 Three-dimensional response surface among amounts of MCC, PVPP, CMS-Na and disintegration time limited

由图 1 可知,固定 CMS-Na 质量分数为中心点值 5%,崩解时限随 MCC 和 PVPP 用量增加呈先缩短后延长的趋势;确定 MCC 质量分数为中心点值 18%时,崩解时间随 PVPP 和 CMS-Na 用量增加呈先缩短后延长的趋势;确定 PVPP 质量分数为中心点值 9%时,崩解时间随 MCC 和 CMS-Na 用量呈先减少后增加的趋势。按上述模型,在软件优化项中限定崩解时间最短,通过模型计算,列出 39 组可供选择的处方,其中只有 1 组符合设计要求,即 MCC,

PVPP, CMS-Na 质量分数分别为 18%, 9%, 5%, 崩解时限预测值 82 s。根据星点设计的最佳处方,取毛冬青醇提取物 200 g, 磷酸氢钙 135 g, MCC 90 g, PVPP 45 g, CMS-Na 25 g, 以 3% PVP 溶液(加入三氯蔗糖 1 g)为润湿剂,制粒,干燥,经 24 目筛整粒,加入硬脂酸镁 4 g,混匀,压片,平行制备 3 组,结果片面颜色均匀,分散均匀性合格,崩解时限分别为 83, 85, 86 s, 与预测值的偏差 3.3%。

### 3 讨论

PVPP 具有高毛细管活性和膨胀性能,能迅速将水吸收到分散片中,快速膨胀使其内部压力(溶胀压力)超过药片的强度,以至药片瞬间崩解。CMS-Na 具有悬浮、分散作用,同时价格较 PVPP 便宜。综合崩解机制、作用及生产成本,毛冬青分散片选用 PVPP 和 CMS-Na 作为联合崩解剂使用。崩解时限随崩解剂用量的增加呈先减少后增加的趋势,当崩解剂用量超过一定值后,崩解时限反而会延长。原因可能是 MCC, PVPP 和 CMS-Na 在水溶液中含量较大时,产生助悬和增稠作用,会阻碍水分的进一步扩散,延迟了分散片的崩解时限。

相比常见的正交设计和析因设计,星点设计-效应面法试验次数少、精度高、预测模型拟合度高,且能考察因素间的相互作用。本文制备的毛冬青分散片崩解时间短、分散均匀性高,有利于其在体内的吸收,提高了药物的生物利用度,为治疗血栓闭塞性脉管炎、冠状动脉硬化性心脏病、中心性视网膜炎及小儿肺炎提供了新选择。

### [参考文献]

- [1] 姜一平, 冯锋, 谢宁, 等. 毛冬青的化学成分[J]. 药学与临床研究, 2008, 16(3): 163-165.
- [2] 杨鑫, 丁怡, 张东明. 毛冬青中木质素苷类化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1303-1305.
- [3] 蔡雄, 刘中秋, 祝晨蓓, 等. 毛冬青化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 广东药学, 2001, 11(1): 4-6.
- [4] 冯锋, 朱明晓, 谢宁. 毛冬青化学成分研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(10): 732-736.
- [5] 应鸽, 丁平, 代蕾, 等. 毛冬青茎化学成分研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 118-120.
- [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): 292-298.

[责任编辑 刘德文]