

# 星点设计-效应面法优化桔梗泡腾片的处方

王双双, 刘睿\*, 何新

(天津中医药大学 中药学院, 天津 300193)

**[摘要]** 目的:优选桔梗泡腾片的处方,为桔梗汤的临床应用提供参考。方法:在单因素试验基础上,选取对桔梗泡腾片处方影响较大的甘露醇用量、泡腾剂用量及泡腾剂酸碱比(酒石酸-碳酸氢钠)为自变量,崩解时间和 pH 为因变量,根据星点设计原理进行试验,并利用多元线性回归、二项式方程和三项式方程拟合因变量与自变量之间的数学模型,经效应面法优选桔梗泡腾片的处方。结果:桔梗泡腾片的最优处方为浸膏粉 37.58%,酒石酸 16.70%,碳酸氢钠 20.88%,甘露醇 19.53%,聚乙二醇-6000 2.29%,阿司帕坦 2.50%,硬脂酸镁 0.52%,泡腾剂酸碱比 1:1.25,甘露醇、泡腾剂用量分别为浸膏粉用量的 52%,100%。崩解时间 224 s,pH 5.32。结论:桔梗泡腾片崩解迅速、口感良好、服用方便,星点设计-效应面法建立的模型预测性良好,可用于该制剂处方的优化。

**[关键词]** 桔梗泡腾片;桔梗汤;甘露醇;崩解时间;酒石酸

**[中图分类号]** R283.6;R284.2;R925 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0023-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120023

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160426.1012.008.html>

**[网络出版时间]** 2016-04-26 10:12

## Optimization of Formulation of Platycodonis Radix Effervescent Tablets by Central Composite Design-response Surface Methodology

WANG Shuang-shuang, LIU Rui\*, HE Xin

(School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize formulation of Platycodonis Radix effervescent tablets. **Method:** On the basis of single-factor tests, taking effervescent acid-base ratio, the amount of mannitol and effervescent as independent variables, disintegration time and pH as dependent variables. Experiments were based on central composite design, mathematical models were simulated by multiple-linear equation, second-order polynomial equation and triple-order polynomial equation. Optimal formulation of Platycodonis Radix effervescent tablets was predicted by response surface methodology. **Result:** Optimum formula was as follows: acid-base ratio of 1:1.25 (tartaric acid-NaHCO<sub>3</sub>), mannitol amount of 52% and effervescent amount of 100% to extract powder. Under these conditions, disintegration time of Platycodonis Radix effervescent tablets was 224 s and pH was 5.32. **Conclusion:** Platycodonis Radix effervescent tablets can be obtained with good taste, rapidly disintegration and convenience in using. Central composite design-response surface methodology is successfully used to optimize formulation of this preparation with good predictability.

**[Key words]** Platycodonis Radix effervescent tablets; Platycodonis Radix decoction; mannitol; disintegration time; tartaric acid

**[收稿日期]** 20150806(003)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81303142);天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(14JQNJC13100);中国博士后科学基金第 57 批面上资助一等资助项目(2015M57023)

**[第一作者]** 王双双,在读硕士,从事中药新型给药系统研究,Tel:022-59596221,E-mail:wangshuanglll@163.com

**[通讯作者]** \*刘睿,副教授,博士,从事中药新型给药系统研究,Tel:022-59596221,E-mail:lr\_8000@163.com

桔梗汤出自张仲景《伤寒论》<sup>[1]</sup>,由桔梗、甘草组成,具有宣肺止咳、祛痰排脓的功效。根据文献报道,桔梗汤中主要成分桔梗皂苷和甘草皂苷具有明显的抗炎疗效,对咽喉、气管的急慢性炎症具有良好的治疗作用,因此,桔梗汤在一定程度上可预防或缓解呼吸道疾病的发生<sup>[2]</sup>。然而现有的含桔梗、甘草两药的上市制剂多为片剂、颗粒剂、胶囊剂等普通剂型,存在吸收缓慢、不方便儿童和老人服用等缺点,少数液体制剂和传统汤剂则具有携带不方便、稳定性差等特点<sup>[3]</sup>。泡腾片是一种遇水可释放大量二氧化碳而达到快速崩解作用的新型片剂<sup>[4]</sup>,具有便于携带、运输、储存、服用,吸收迅速,口感适宜等特点。本实验拟将传统的桔梗汤制备成桔梗泡腾片,采用星点设计-效应面法优选其处方,以增加患者的顺应性,更好地发挥该复方疗效作用。

## 1 材料

DP30A 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),MF50 型快速水分测定仪(日本爱安德株式会社),FA2004 型电子天平(上海舜宇恒平科技仪器有限公司),YD-2 型片剂硬度测定仪(天津市国铭医药设备有限公司),PH-3 型精密 pH 测定器(浙江先峰电教设备有限公司)。桔梗(安国市同义中药饮片有限公司,批号 1400615)和甘草(河北祁一堂药业有限公司,批号 1411017)均经天津中医药大学中药学院张丽娟教授鉴定,桔梗-甘草提取物(自制),硬脂酸镁(天津市大茂化学试剂厂),天然右旋酒石酸、聚乙二醇-6000 和直压甘露醇(北京凤礼精求商贸有限责任公司),阿司帕坦(湖南九典制药有限公司),以上辅料均为食用或药用级规格。试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 浸膏粉的制备**<sup>[5-6]</sup> 称取桔梗、甘草各 30 g,混合后加 5 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次,每次 2.5 h,旋转蒸发,干燥,得中药提取物干膏,粉碎过 80 目筛后备用。

**2.2 湿法制颗粒压片法** 取浸膏药粉、酒石酸、甜味剂、稀释剂、黏合剂按一定比例混合,制成软材,过 18 目筛造粒,干燥后过 16 目筛整粒,得酸性颗粒。取适量聚乙二醇-6000,加热熔融,加入碳酸氢钠,搅拌均匀,冷却粉碎,过 80 目筛,加入适量稀释剂,其余制备方法同上,得碱性颗粒。将酸性颗粒和碱性颗粒混合,添加一定量润滑剂,混合均匀后压制成硬度 5~6 kg 的片剂。

### 2.3 泡腾片的质量评价

**2.3.1 吸湿性和口感** 桔梗泡腾片的吸湿性评价

指标见表 1。为了满足大众的口味需要,泡腾片应酸甜适中,无口腔不适感,口感评价指标见表 1。

表 1 桔梗泡腾片的吸湿性和口感评价

Table 1 Hygroscopicity and taste of Platycodonis Radix effervescent tablets

等级	吸湿性	等级	口感
弱	置于室内 24 h 片剂外观未有明显改变(Ⅲ)	差	刺激性明显、口腔干燥不舒适,苦味明显或有皂香感(+)
中	6 h 内片剂外观颜色略有加深,触感稍黏(Ⅱ)	一般	有刺激性或口腔不舒适感但能忍受,有一定苦味,味道略酸,或有薄荷香气(Ⅱ)
强	1 h 内片剂颜色明显加深,触感极黏(+)	好	无口腔刺激等不舒适感,无苦味且味道酸甜适中,或有薄荷香气(Ⅲ)

**2.3.2 崩解时限的测定** 取 1 片泡腾片,置盛有 200 mL 水的烧杯中,水温 15~25 ℃,待有气泡放出后开始计时,当片剂或碎片周围的气体停止逸出时停止计时,此时片剂应溶解或分散在水中,无聚集的颗粒残留。除另有规定外,同法检查 6 片,各片均应在 5 min 内崩解。如有 1 片不能完全崩解,应另取 6 片复试,均应符合规定。

**2.3.3 pH 测定** 待泡腾片崩解完全后,按照 2010 年版《中国药典》一部附录 VII G 中 pH 测定方法测定。

### 2.4 单因素试验考察

**2.4.1 泡腾剂种类** 泡腾片常用的酸源有柠檬酸、酒石酸、富马酸。碱源一般选择碳酸氢钠,因此主要对酸源进行考察。固定制备方法及处方中其他因素,以吸湿性和口感为指标,对 3 种不同酸源分别制备的片剂进行评价。结果发现柠檬酸酸度较酒石酸高,易引起口感变差;富马酸吸湿严重,制粒时难过筛,综合考虑,选择酒石酸作为酸源。

**2.4.2 泡腾剂用量** 固定制备方法及处方中其他因素,以 pH 和崩解时间为主要评价指标,考察泡腾剂酒石酸-碳酸氢钠(1:1)的用量,见表 2。结果表明当泡腾剂用量 < 75% 时崩解时限不符合要求,但 pH 的改变不大,说明泡腾剂用量改变对 pH 的影响不明显,为避免星点设计-效应曲面不明显,无法筛选出最优处方,故确定泡腾剂用量为比重的 30%~120%。

**2.4.3 泡腾剂酸碱比例** 固定制备方法及处方中其他因素,以 pH 和崩解时间为主要评价指标,考察泡腾剂酒石酸-碳酸氢钠的酸碱比例,见表 3。结果表明泡腾剂酸碱比例的不同对 pH 和崩解时间有很大影响。

表 2 桔梗泡腾片中泡腾剂用量的比较

Table 2 Investigation of amount of effervescent in Platycodonis Radix effervescent tablets

泡腾剂用量/%	吸湿性	口感	pH	崩解时间/s
30	+++	++	5.13	421
45	+++	++	5.21	385
60	+++	+++	5.24	324
75	+++	+++	4.97	288
90	+++	+++	5.02	268
105	+++	+++	4.91	241
120	+++	++	5.07	225

表 3 桔梗泡腾片中泡腾剂酸碱比例的比较

Table 3 Investigation of acid-base ratio of effervescent in Platycodonis Radix effervescent tablets

泡腾剂酸碱比例	吸湿性	口感	pH	崩解时间/s
1:0.5	+++	+++	3.37	283
1:1	+++	+++	4.25	294
1:1.5	+++	++	5.47	311
1:2	+++	++	6.02	326

**2.4.4 稀释剂种类** 固定制备方法及其处方中其他因素,以口感和吸湿性为主要评价指标,考察 3 种稀释剂(乳糖、微晶纤维素、甘露醇)。结果发现,由于微晶纤维素难溶于水,因此泡腾后溶液中有沉淀产生;而乳糖组压片后久置易变色;在口感方面,甘露醇组的口感明显优于乳糖和微晶纤维素,在口中溶解吸热,有凉爽感,故选择甘露醇为稀释剂。

**2.4.5 稀释剂用量** 固定制备方法及其处方中其他因素,以 pH 和崩解时间为主要评价指标,见表 4。结果表明当甘露醇用量 >70% 时,崩解时间不符合崩解时限的检测要求;而当甘露醇用量为 30% 和 40% 时,pH 和崩解时间差异不大,为避免效应曲面不明显,无法筛选出最优处方,故确定甘露醇用量为片重的 40%~90%。

**2.4.6 甜味剂种类** 比较了三氯蔗糖和阿司帕坦,结果表明二者的吸湿性均很好,阿司帕坦甜味纯正且甜度高,但三氯蔗糖的味道欠佳,且用量稍多时口中出现苦味,故选取阿司帕坦为甜味剂。

**2.4.7 甜味剂用量** 固定制备方法及其处方中其他因素,以口感为主要评价指标,考察阿司帕坦的用量。结果表明用量为片重的 1%,1.5%,2% 时,口感偏酸;用量为 3% 时,口感过甜,综合考虑,选取阿司帕坦用量为片重的 2.5%。

**2.5 星点设计-效应面法优化处方** 在单因素试验

表 4 桔梗泡腾片中甘露醇用量考察

Table 4 Investigation of the amount of mannitol in Platycodonis Radix effervescent tablets

甘露醇用量/%	吸湿性	口感	pH	崩解时间/s
30	+++	++	5.63	204
40	+++	++	5.64	221
50	+++	++	5.13	238
60	+++	++	5.29	275
70	+++	+++	4.92	294
80	+++	+++	4.87	331
90	+++	+++	4.78	357

基础上,选择酸碱比、甘露醇和泡腾剂用量为考察因素,以崩解时间和 pH 为评价指标,用 Design-Expert 8.05 软件进行实验设计。浸膏粉取样量 15.03 g (200 片,占处方 37.58%),共 20 份,根据星点设计的基本原理,每个因素设 5 个水平,星点试验安排及结果见表 5。

表 5 桔梗泡腾片处方优选星点试验分析

Table 5 Central composite test analysis of formulation of Platycodonis Radix effervescent tablets

No.	X <sub>1</sub> 碱酸比	X <sub>2</sub> 甘露醇 用量/%	X <sub>3</sub> 泡腾剂 用量/%	崩解时间 (Y <sub>1</sub> )/s	pH (Y <sub>2</sub> )
1	0.8:1	50.13	48.24	321	5.73
2	1.7:1	50.13	48.24	299	3.61
3	0.8:1	79.87	48.24	385	5.54
4	1.7:1	79.87	48.24	305	3.97
5	0.8:1	50.13	101.76	241	5.64
6	1.7:1	50.13	101.76	182	3.64
7	0.8:1	79.87	101.76	357	5.63
8	1.7:1	79.87	101.76	259	3.27
9	0.5:1	65.00	75.00	235	4.45
10	2.00:1	65.00	75.00	191	3.55
11	1.25:1	40.00	75.00	222	3.97
12	1.25:1	90.00	75.00	357	4.15
13	1.25:1	65.00	30.00	453	4.75
14	1.25:1	65.00	120.00	177	4.13
15	1.25:1	65.00	75.00	192	3.42
16	1.25:1	65.00	75.00	180	3.44
17	1.25:1	65.00	75.00	181	3.43
18	1.25:1	65.00	75.00	182	3.42
19	1.25:1	65.00	75.00	182	3.45
20	1.25:1	65.00	75.00	181	3.54

运用 Design-Expert 8.05 软件分别对各因素进行多元线性回归、二项式方程拟合和三项式方程拟合,得崩解时间的回归方程分别为  $Y_1 = 254.1 -$

$24.38X_1 + 35.88X_2 - 53.83X_3$  ( $R^2 = 0.487, P < 0.05$ ),  $Y_1 = 182.49 - 24.38X_1 + 35.88X_2 - 53.83X_3 - 12.12X_1X_2 - 6.87X_1X_3 + 15.38X_2X_3 + 13.92X_1^2 + 40.97X_2^2 + 49.98X_3^2$  ( $R^2 = 0.925, P < 0.01$ ),  $Y_1 = 182.49 - 13.08X_1 + 40.14X_2 - 82.06X_3 - 12.12X_1X_2 - 6.87X_1X_3 + 15.38X_2X_3 + 13.92X_1^2 + 40.97X_2^2 + 49.98X_3^2 + 2.37X_1X_2X_3 - 7.26X_1^2X_2 + 48.18X_1^2X_3 - 19.29X_1X_2^2$  ( $R^2 = 0.993, P < 0.01$ ), pH 的回归方程依次为  $Y_2 = 4.12 - 0.71X_1 + 0.02X_2 - 0.14X_3$  ( $R^2 = 0.504, P < 0.01$ ),  $Y_2 = 3.42 - 0.71X_1 + 0.02X_2 - 0.14X_3 + 0.046X_1X_2 - 0.11X_1X_3 - 0.046X_2X_3 + 0.28X_1^2 + 0.31X_2^2 + 0.44X_3^2$  ( $R^2 = 0.825, P < 0.01$ ),  $Y_2 = 3.42 - 0.27X_1 + 0.054X_2 - 0.18X_3 + 0.046X_1X_2 - 0.11X_1X_3 - 0.046X_2X_3 + 0.28X_1^2 + 0.31X_2^2 + 0.44X_3^2 - 0.091X_1X_2X_3 - 0.057X_1^2X_2 + 0.018X_1^2X_3 - 0.76X_1X_2^2$  ( $R^2 = 0.965, P < 0.01$ )。说明三项式方程为最佳拟合模型。

根据模型拟合得到的三项式方程,分别绘制各考察指标与任意 2 个自变量的二维等高线图(其他 1 个自变量设为中心点值),见图 1。结合实际生产并保证泡腾片崩解时间的条件下,选取泡腾片崩解时间在 210 ~ 230 s。参考文献[7-11],表明 pH 4.5 ~ 5.5 时较为适宜。根据 Design-Expert 8.05 软件给出的解决方案并结合制剂制备的实际情况,最终选取酸碱比 1:1.25,甘露醇、泡腾剂用量分别为浸膏粉用量的 52%,100%。

**2.6 验证试验** 浸膏粉投药量 75.16 mg/片(占处方 37.58%),按最优处方(浸膏粉 37.58%,酒石酸 16.70%,碳酸氢钠 20.88%,甘露醇 19.53%,聚乙二醇-6000 2.29%,阿司帕坦 2.50%,硬脂酸镁 0.52%)制备 3 批样片,结果崩解时间实测值( $224 \pm 8.32$ ) s,与其预测值 214 s 偏差 4.7%;pH 实测值  $5.32 \pm 0.06$ ,与其预测值 5.07 的偏差 4.9%,说明该拟合方程可较好地描述评价指标与因素之间的关系,预测性良好,可推广应用于桔梗泡腾片的工业化生产。

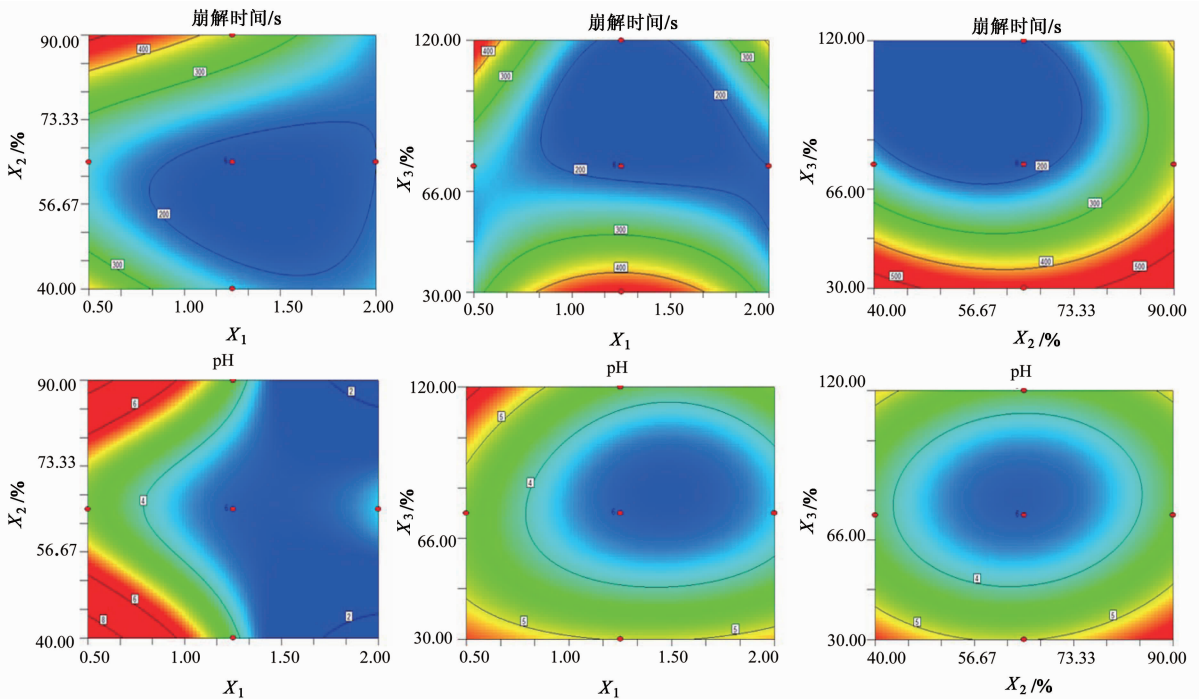


图 1 酸碱比、甘露醇和泡腾剂用量对桔梗泡腾片质量影响的等高线

Fig. 1 Contour plots of effects of acid-base ratio, mannitol and effervescent amounts on quality of Platycodonis Radix effervescent tablets

### 3 讨论

甘草泻火解毒,桔梗宣肺止咳祛痰排脓,两者合用,标本兼顾,然而桔梗汤具有不易携带、口感差等缺点。本文以桔梗和甘草为主要原料,采用星点设计-效应面法优化桔梗泡腾片的制剂处方,旨在开发

出了一种服用方便且口感良好的桔梗泡腾片。片剂常用润滑剂为硬脂酸镁和聚乙二醇-6000,在泡腾剂直压制片中后者应用较广泛。聚乙二醇-6000 常用来包裹碳酸氢钠成分,避免酸碱接触,且聚乙二醇-6000 包裹可以提高泡腾剂本身的抗湿性,增加泡腾

片的稳定性<sup>[12-13]</sup>。然而聚乙二醇-6000 熔点高、易黏冲,单用润滑效果差,故本文考虑将硬脂酸镁和聚乙二醇-6000 联用,并根据其常用量和本品的性质,确定聚乙二醇-6000 和硬脂酸镁的用量分别为 2.29%、0.52%。

星点设计-效应面法是国内外近年来在工艺优化和处方筛选中常用的一种优化方法,与正交试验和均匀设计法相比,具有试验次数较少、精密度高、预测性好等优点<sup>[14-15]</sup>。本文通过单因素试验考察发现,泡腾剂用量、甘露醇用量和酸碱比对泡腾时间及 pH 影响显著,采用星点设计-效应面法进行优化及验证,结果表明预测值与实测值的偏差均 < 5%,说明该法有较好的预测性。本文制备的桔梗泡腾片,崩解时间短、口感酸甜可口,特别适宜儿童服用,鉴于传统桔梗汤在中医临床尤其是儿科使用频率较高,故将桔梗汤改变剂型制备成桔梗泡腾片,可提高患者的依从性。

#### [参考文献]

[1] 单进军,邹霞霜,徐建亚,等. 桔梗汤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):304-306.  
[2] 齐云,沈映君,王文魁,等. 甘桔汤总皂苷抗炎作用机理研究[J]. 中华现代临床医学杂志,2004,2(6):873-875.  
[3] 王巍巍. 浅谈中药泡腾片的工艺研究[J]. 中国林副特产,2014(4):109-110.  
[4] 刘雪梅,王志萍,韦慧鲜. 星点设计-效应面法优选

妇雅净泡腾片提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):37-40.

[5] 朱中佳,熊富良,张雪琼,等. 甘草总皂苷的提取纯化工工艺研究[J]. 中成药,2011,33(2):341-343.  
[6] 杨修仕,董川,任贵兴. 桔梗皂苷 D 提取的响应面法优化[J]. 时珍国医国药,2011,22(3):760-762.  
[7] 杨俊涛,赵变. 柴胡泡腾片成型工艺研究[J]. 中国当代医药,2014,21(12):132-134.  
[8] 宫江宁,吴金鸿,王正武,等. 紫苏提取物泡腾片的研制[J]. 食品科学,2013,34(6):280-284.  
[9] 毛跟年,毛瑞娟,邵静可,等. 阿胶泡腾片制备工艺研究[J]. 陕西科技大学学报:自然科学版,2012,30(5):82-84.  
[10] 陈飞,邢雪飞,白雪,等. 星点设计-效应面法优选欣宁泡腾片提取工艺[J]. 中草药,2014,45(11):1566-1572.  
[11] 石庆平,张志涛,丁峰,等. 星点设计-效应面法优化薯蓣总皂苷口腔崩解片处方[J]. 中成药,2014,36(12):2508-2512.  
[12] 杨俊涛,赵变. 柴胡泡腾片成型工艺研究[J]. 中国当代医药,2014,21(12):132-134.  
[13] 任晓文,王维,丁一,等. 预混辅料直接压片的性质考察[J]. 现代药物与临床,2012,27(2):107-110.  
[14] 刘志刚,李雪玲,李沙沙,等. 星点设计-效应面法优化毛冬青分散片处方工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(13):13-15.  
[15] 施昶,沈诗偲,黄海飞,等. 星点设计-效应面法在处方筛选和优化中的应用[J]. 机电信息,2014(32):41-46.

[责任编辑 刘德文]