

# 星点设计-效应面法优化沙棘黄酮提取物分散片处方

申雪丽<sup>1</sup>, 袁勇<sup>2</sup>, 黄川生<sup>2</sup>, 王新春<sup>1,2\*</sup>, 尹俊涛<sup>3</sup>

(1. 石河子大学药学院, 新疆 石河子 832002; 2. 石河子大学医学院一附院, 新疆 石河子 832008;  
3. 石河子开发区神内食品有限公司, 新疆 石河子 832000)

**[摘要]** 目的: 优化沙棘黄酮提取物分散片的处方。方法: 以崩解时间、混悬系数和抗张强度为指标, 交联聚维酮(PVPP)、羟丙基纤维素(HPC)、聚维酮(PVP-K30)用量为自变量, 采用星点设计试验优化处方, 数据进行多元线性和二项式非线性方程拟合, 通过效应面法确定最佳处方。结果: 最佳成型工艺为 PVPP 50.0 mg/片, HPC 9.2 mg/片, PVP-K30 7.0 mg/片。预测值和测定值非常接近, 偏差 0.32%。结论: 星点设计-效应面法可用于优选沙棘黄酮提取物分散片的处方工艺, 优选的成型工艺稳定可行。

**[关键词]** 沙棘黄酮提取物; 分散片; 星点设计效应面法

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0019-04

**[doi]** 10.11653/syjf2013170019

## Optimization of Formulation of Seabuckthorn Flavonoids Extract Dispersible Tablets by Central Composite Design/Response Surface Methodology

SHEN Xue-li<sup>1</sup>, YUAN Yong<sup>2</sup>, HUANG Chuan-sheng<sup>2</sup>, WANG Xin-chun<sup>1,2\*</sup>, YIN Jun-tao<sup>3</sup>

(1. College of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China;

2. First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832008, China;

3. Shennei Food Co. Ltd in Shihezi Development Zone, Shihezi 832000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize formulation of seabuckthorn flavonoids extract dispersible tablets by central composite design-response surface methodology. **Method:** With disintegration time, suspension coefficient and tensile strength as dependent variables, the amounts of PVPP, HPC and PVP-K30 as independent variables, formulation was optimized by central composite design, data was fitted by multiple linear and binomial nonlinear equations, response surface methodology was adopted to determine optimum formulation. **Result:** Optimal formulation was proposed to contain PVPP 50.0 mg/table, HPC 9.2 mg/table and PVP-K30 7.0 mg/table. Dissolution test of optimal formulation indicated that there was low deviation (0.32%) between the predicted value and the measured value. **Conclusion:** Central composite design-response surface methodology was convenient to optimize molding technology of seabuckthorn flavonoids extract dispersible tablets, optimized molding technology was stable and feasible.

**[Key words]** seabuckthorn flavonoids extract; dispersible tablets; central composite design-response surface methodology

**[收稿日期]** 20130114(033)

**[基金项目]** 新疆兵团火炬计划项目(2011BD021)

**[第一作者]** 申雪丽, 在读硕士, 从事民族药物研究, Tel: 13779216070, E-mail: cwjwxc@163.com

**[通讯作者]** \*王新春, 主任药师, 从事中药民族药新制剂与新剂型研究, Tel: 0993-2855827

沙棘为胡颓子科植物沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 的干燥成熟果实<sup>[1]</sup>。其黄酮提取物中主要包括槲皮素、山柰酚和异鼠李素及其苷<sup>[2]</sup>, 具有降血压、降血脂、抗氧化、强心等药理作用, 是珍贵的药食两用植物资源, 具有广阔发展前景。分散片系指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂<sup>[3]</sup>。与普通片剂

相比,具有服用方便、崩解和药物溶出迅速等优点。本实验将沙棘黄酮提取物制成分散片,采用星点设计-效应面法优选处方工艺<sup>[4]</sup>,为沙棘资源的合理利用与开发提供参考。

### 1 材料

AE-200 型 1/万分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司),202-型电热恒温干燥箱(南通农业科学仪器厂),UV-2401PC 型紫外-可见分光光度计(日本岛津),78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄浦药检仪器厂),VFP-7 型旋转式压片机(常州市龙城晨光药化机械有限公司)。

沙棘黄酮提取物(西安诚缘生物工程有限公司,批号 Cy110728,总黄酮纯度 41.3%,其中槲皮素、山柰酚和异鼠李素质量分数分别为 9.6%,3.3%,28.4%),槲皮素、山柰酚及异鼠李素对照品(中国药品生物制品检定所,批号分别为 100081-200907、110861-200808,110860-200608),交联聚维酮(PVPP,德国 BASF),微晶纤维素(MCC,德国瑞登梅尔父子公司),聚维酮(PVP-K30,德国 BASF),硬脂酸镁(湖州展望化学有限公司),其他辅料均为药用规格,试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 分散片的制备** 称取处方量 105 ℃ 干燥至恒重的沙棘黄酮提取物粉末、填充剂、崩解剂,溶胀性辅料,以等量递加的方式混合,将混合物过 100 目筛,过筛 3 次,用适量 PVP-K30 乙醇溶液作黏合剂,以“手握成团,一触即散”为标准制软材,通过 20 目筛制湿粒<sup>[5]</sup>,放入烘箱,于 50 ℃ 干燥 30 min,取出后将助流剂硬脂酸镁加至烘干的颗粒中,过 20 目筛充分混匀,即可压片,每片含沙棘黄酮提取物 30 mg。

#### 2.2 评价指标的建立

**2.2.1 崩解时限的测定** 按 2010 年版《中国药典》二部附录 X A 崩解时限检查法有关规定,取供试品 6 片,介质 900 mL 水,温度(37 ± 0.5) ℃<sup>[6]</sup>。

**2.2.2 混悬性测定** 取分散片 1 片,加水 50 mL,搅拌分散均匀,于 700 nm 立即测定。最开始时透光率  $T_0$ ,并继续测定 5,10,15,20,25,30 min 时透光率( $n=3$ ),计算每一时刻的透光率平均值  $T_i$ ( $n=3$ )及透光率相对变化值  $(T_i - T_0)/T_0$ ,以  $(T_i - T_0)/T_0$  对  $t$  回归,得线性方程,斜率  $k$ (混悬系数)用于评价混悬液混悬性, $k$  越小,表明混悬液颗粒沉降越慢,越稳定<sup>[7]</sup>。

**2.2.3 抗张强度(TS)** 抗张强度是衡量粉体压缩成型性的参数,根据式(1)计算抗张强度<sup>[8]</sup>。

$$TS = 2F/\pi dt \quad (1)$$

式中  $F$  为径向破碎力, $d$  为片剂直径; $t$  为片剂厚度。

**2.3 分散片处方优选** 在预试验基础上,选择崩解剂 PVPP、溶胀性辅料 HPC 及黏合剂 PVP-K30 用量为考察因素,以崩解时限、混悬系数及抗张强度的总评归一值 OD 为效应值。对取值越小越好的因素(崩解时限和混悬性)和取值越大越好的因素(抗张强度)采用 Hassan 法分别进行数学转换求归一值  $d_{min}$  和  $d_{max}$ ,公式如下为  $d_{min} = (Y_{max} - Y_i)/(Y_{max} - Y_{min})$ ;  $d_{max} = (Y_i - Y_{min})/(Y_{max} - Y_{min})$ 。根据星点设计原理,每因素设五水平,分别用代码值  $-\alpha, -1, 0, 1, \alpha$  表示( $\alpha = 1.732$ ),使用 Design-expert 8.0.3 软件安排试验及结果分析,对方剂进行优化<sup>[9]</sup>,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2。

表 1 沙棘黄酮提取物分散片星点设计因素水平 mg

编码水平	$X_1$ PVPP 用量	$X_2$ HPC 用量	$X_3$ PVP-K30 用量
-1.732	20.0	2.0	1.0
-1	32.7	5.0	3.3
0	50.0	9.0	6.5
1	67.3	13.0	9.7
1.732	80.0	16.0	12.0

表 2 沙棘黄酮提取物分散片星点试验安排

No.	$X_1$	$X_2$	$X_3$	崩解 时限 ( $Y_1$ ) /s	混悬性 ( $Y_2$ )	抗张 强度 ( $Y_3$ )	OD ( $Y_4$ )
1	-1	-1	-1	48	0.635	0.76	0.000
2	1	-1	-1	45	0.568	0.63	0.194
3	-1	1	-1	43	0.530	0.72	0.262
4	1	1	-1	40	0.509	0.59	0.241
5	-1	-1	1	52	0.490	1.34	0.356
6	1	-1	1	53	0.425	1.19	0.369
7	-1	1	1	47	0.453	1.31	0.423
8	1	1	1	49	0.465	1.25	0.388
9	-1.732	0	0	51	0.322	0.56	0.252
10	1.732	0	0	55	0.303	0.72	0.296
11	0	-1.732	0	21	0.478	1.13	0.504
12	0	1.732	0	29	0.499	1.09	0.440
13	0	0	-1.732	27	0.367	0.42	0.000
14	0	0	1.732	65	0.237	1.98	0.000
15	0	0	0	16	0.177	1.67	0.900
16	0	0	0	15	0.151	1.54	0.890
17	0	0	0	17	0.163	1.61	0.888
18	0	0	0	16	0.184	1.58	0.874
19	0	0	0	14	0.165	1.59	0.900
20	0	0	0	15	0.199	1.60	0.874

运用 Design-expert 8.0.3 统计软件分别将各因素对效应值进行多元线性回归和二项式拟合<sup>[10]</sup>,得模型为多元线性回归  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$ , 二项式拟合模型  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_1^2 + b_5X_2^2 + b_6X_3^2 + b_7X_1X_2 + b_8X_1X_3 + b_9X_2X_3$ 。运用统计软件进行多元线性回归拟合分析,得效应值( $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4$ )线性回归  $r$  分别为 0.329 2, 0.245 6, 0.683 5, 0.000 0, 表明模型拟合的相关度不佳。因此应采用多元高次的数学模型对试验进行二项式拟合,进行  $t$  检验,结果模型拟合度较多元线性回归好。

$Y_1 = 183.986 - 4.518X_1 - 4.796X_2 - 12.487X_3 + 0.045X_1^2 + 0.261X_2^2 + 1.118X_3^2$  ( $r = 0.960 1, P = 0.000 1$ ),  $Y_2 = 1.882 - 0.025X_1 - 0.148X_2 - 0.104X_3 + 0.000 245X_1^2 + 0.008 084X_2^2 + 0.006 941X_3^2$  ( $r = 0.912 1, P = 0.000 2$ ),  $Y_3 = -3.145 + 0.106X_1 + 0.179X_2 + 0.288X_3 - 0.001 071X_1^2 -$

$0.01 008X_2^2 - 0.013 349X_3^2$  ( $r = 0.983 5, P = 0.000 1$ ),  $Y_4 = -3.070 + 0.071X_1 + 0.175X_2 + 0.398X_3 - 0.000 469X_1X_2 - 0.000 663X_1^2 - 0.008X_2^2 - 0.029X_3^2$  ( $r = 0.981 8, P = 0.000 1$ )。

应用 Origin 7.5 软件绘制各指标与影响较显著的 2 个自变量的三维效应面与二维等高线图。由  $Y_1, Y_2, Y_3$  效应面图可知,三因素交互作用明显,其中 PVP-K30 和 PVPP 用量对崩解时间的影响很大,随二者用量的增加,分散片的崩解时间呈现先降低后增加的趋势;随 PVPP, HPC, PVP-K30 用量的增加,分散片的混悬性系数呈现先降低后增加的趋势,其中溶胀性辅料 HPC 用量对结果影响最大;分散片抗张强度随 PVP-K30 用量的增加而增大, PVPP, HPC 用量对抗张强度的影响较小,其最佳取值在中心点值附近。以 OD 值作为响应值时,  $X_1, X_2, X_3$  用量的取值趋近于中心点值附近区域,结果见图 1。

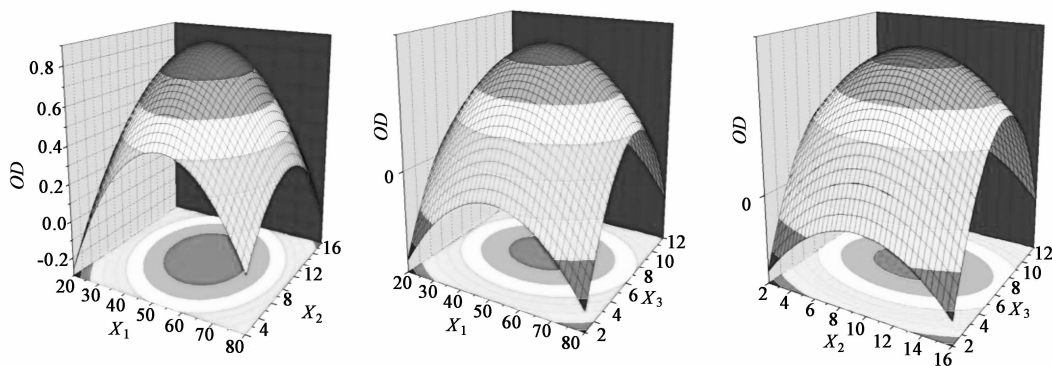


图1 交联聚维酮、羟丙基纤维素、聚维酮用量对 OD 值影响的响应面和等高线

由图 1 可知,选取 OD 值较理想的区域,求得相应的自变量范围为  $X_1$  45 ~ 60 mg/片,  $X_2$  6.1 ~ 12.5 mg/片,  $X_3$  6.9 ~ 8.2 mg/片。选取 3 个自变量各自范围中一些定值代入 OD 值的多元线性回归方程中,计算最佳工艺参数为  $X_1 = 50.0$  mg/片,  $X_2 = 9.2$  mg/片,  $X_3 = 7.0$  mg/片。按优化处方平行制备 3 份样品,结果 OD 实测值 0.876 1,与预测值(0.878 9)的偏差 0.32%,表明建立的回归方程预测性良好。

### 3 讨论

目前国内已经将沙棘黄酮开发为药品和保健品,如醋柳黄酮片和沙棘黄酮软胶囊等<sup>[11]</sup>,本实验首次将沙棘黄酮提取物制成分散片。由于沙棘黄酮提取物无苦味并带有淡淡清香,因此沙棘黄酮分散片不但可溶解于水或饮料中服用,还可含服、吮服、吞服,提高了患者的依从性,与泡腾片比较,分散片的制备工艺简单。

选择崩解时间、混悬系数和抗张强度为考察指标,混悬系数反映了药物溶液的稳定性,系数越小,溶液越稳定,保证了药物在体内的有效生物利用度。而抗张强度的测定可消除片径厚度和直径不同带来的误差,间接反映了分散片的硬度和脆碎度,还反映了片子外观。由于 3 个指标间相互影响,故采用总评归一化法将各指标标准化总评“归一值”OD,以 OD 值对各因素的水平进行统计学处理,确定最佳处方。

### [参考文献]

- [1] 邓小娟,司传领,刘忠,等.沙棘的药理作用研究进展[J].中国药业,2009,18(1):63.
- [2] 樊鑫梅,申雪丽,闫丽丽,等.高效液相色谱法同时测定沙棘果中槲皮素、山柰酚和异鼠李素的含量[J].中国医院药学杂志,2012,32(17):1344.

# 不同炮制方法对续断饮片中川续断皂苷 VI, X 含量的影响

樊媛洁<sup>1</sup>, 翟永松<sup>2</sup>, 王满元<sup>2\*</sup>

(1. 首都医科大学医学实验与测试中心, 北京 100069; 2. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

**[摘要]** 目的: 探讨不同炮制方法对续断中川续断皂苷 VI, X 含量的影响。方法: 采用 HPLC 同时测定续断中川续断皂苷 VI, X 含量, 考察不同炮制方法对川续断皂苷 VI, X 含量的影响。结果: 与续断生品相比, 炮制后川续断皂苷 VI 含量增加, 川续断皂苷 X 含量减少。结论: 不同炮制方法均能影响续断中皂苷类成分含量, 证明了传统炮制方法的合理性。

**[关键词]** 续断; 炮制方法; 川续断皂苷 VI; 川续断皂苷 X; 高效液相色谱法

**[中图分类号]** R283.3; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0022-03

**[doi]** 10.11653/syjf2013170022

## Effects of Different Processing Methods on Contents of Asperosaponin VI and Asperosaponin X in Dipsaci Radix

FAN Yuan-jie<sup>1</sup>, ZHAI Yong-song<sup>2</sup>, WANG Man-yuan<sup>2\*</sup>

(1. Medical Experiment and Test Center, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore influence of different processing methods to the contents of asperosaponin VI and asperosaponin X in Dipsaci Radix. **Method:** The contents of asperosaponin VI and asperosaponin X in Dipsaci Radix were determined by HPLC, effects of different processing methods on the contents of asperosaponin VI and asperosaponin X were investigated. **Result:** Compared with the crude samples, the content of asperosaponin VI increased and the content of asperosaponin X decreased in processed samples.

**[收稿日期]** 20130121(013)

**[基金项目]** 北京市属高等学校高层次人才引进与培养计划项目(CIT&TCD201304184)

**[第一作者]** 樊媛洁, 硕士, 实验师, 从事现代药理学平台分析测试研究, Tel: 010-83950030, E-mail: qybzc@sohu.com

**[通讯作者]** \* 王满元, 博士, 副教授, 从事中药活性成分及炮制原理研究, Tel: 010-83911635, E-mail: wangmyjun@yahoo.com.cn

- [3] 欧阳旭, 王跃生, 章军, 等. 各种实验设计方法在元胡止痛分散片处方优化中的应用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 43.
- [4] 吴伟, 崔光华, 陆彬. 实验设计中多指标的优化: 星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(8): 530.
- [5] Srikanth C H, Subal Debnath, Shireesh K R, et al. Formulation and evaluation of lactic acid bacillus and zinc sulphate fast dispersible tablets [J]. JDDT, 2012, 2(1): 34.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 85.
- [7] 韩丽梅, 王卓, 邓莫杰, 等. 用透光率评价分散片混悬性的方法[J]. 药物分析杂志, 1996, 6(6): 396.
- [8] 魏莉, 林洁, 曾佳, 等. 星点设计-效应面法优化小儿麻甘口腔崩解片的制备工艺[J]. 中成药, 2010, 32(7): 1120.
- [9] 马晓莉, 邢建国, 王新春, 等. 星点设计-效应面法优化天山雪莲传递体制备处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 5.
- [10] 王新春, 侯世祥, 李文, 等. 均匀实验设计联用星点实验设计优化白藜芦醇固体脂质纳米粒的制备处方[J]. 中成药, 2007, 29(8): 1139.
- [11] 苏伟, 翁佳燕, 李瑞霞, 等. 沙棘果中黄酮糖苷和黄酮配基的测定[J]. 国际沙棘研究与开发, 2007, 5(1): 33.

[责任编辑 仝燕]