

星点设计-效应面法优化丹皮酚片剂处方

徐本亮, 王冰, 浦益琼, 陶建生, 张彤*
(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 目的:通过星点设计-效应面法优化丹皮酚片剂处方。方法:以 MCC102、乳糖复合物 Cellactose80 和黏合剂 PVP S630 的用量、片剂硬度为考察因素,以崩解时间和脆碎度为考察指标,并计算其“归一值(OD)”,分别用多元线性模型、二次多项式和三次多项式模型描述考察指标和 3 个考察因素之间的数学关系,绘制效应面和等高线图,确定较优处方并进行验证。结果:根据拟合模型,发现 3 个考察因素和考察指标之间存在可信的定量关系;优选的最佳处方为 MCC102 与 Cellactose80 的比例为 1:1,PVP S630 含量为 1%,优化处方各设定的预测值和测定值非常接近。结论:采用星点设计-效应面法,得到了基于二次多项式和三次多项式模型的丹皮酚片剂处方优化模型,实现了该片剂的处方优化。

[关键词] 丹皮酚;星点设计-效应面法;片剂;处方

[中图分类号] R944.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0056-04

Optimization of Paeonol Tablets Formulation by Central Composite Design-Response Surface Methodology

XU Ben-liang, WANG Bing, PU Yi-qiong, TAO Jian-sheng, ZHANG Tong*
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation of paeonol tablets by the central composite design-response surface methodology. **Method:** In the formulation design using response surface methodology plus central composite design, independent variables included the amounts of MCC102, Cellactose 80, PVP S63 and the tablet hardness. Disintegration time and friability of tablets were taken as dependent variables, and overall desirability was calculated from the geometric mean of the two desirabilities of each formulation. Multilinear, quadratic and cubic models were used to estimate the relationship between the dependent and the independent variables, and to delineate response surface method and overlay contour plots in order to select the optimal formulations. Finally, predicted responses were verified. **Result:** The quantitative relationships between three factors and 3 evaluation indexes were characterized. Optimal formulation was proposed to contain 1% PVP S630, the proportion of MCC 102 and Cellactose 80 was 1:1. Dissolution test of the selected optimal formulation indicated that there existed high approximation between the observed and estimated values. **Conclusion:** The multi-objective simultaneous optimization of paeonol tablets formulation could be achieved by the central composite design and response surface methodology.

[Key words] paeonol; central composite design response surface; tablet; formulation

[收稿日期] 20120312(234)

[基金项目] 上海市人才发展基金项目(2011015);上海市创新团队及重点学科项目(J50302)

[第一作者] 徐本亮,硕士,从事中药制药技术与新剂型研究, Tel:021-51322685, E-mail: xbl2004000@126.com

[通讯作者] *张彤,博士生导师,教授,从事中药制药技术与新剂型研究, Tel:021-51322318, E-mail: zhangtdmj@hotmail.com

丹皮酚(paeonol),又称牡丹酚,具有抗炎、抗菌、镇痛、抗肿瘤等多种药理作用^[1-2]。本文采用星点设计-效应面法^[3]对丹皮酚片剂处方进行优化,以制备崩解和脆碎度合格的丹皮酚片剂片芯,为该制剂的后续研究开发提供了稳定可控的样品。压片压力大小对片剂硬度起着决定性作用,工艺因素考察一般考察压片压力,而不同处方为保证相同片重填充

量大小会有差异,因而难以保证压力大小,采用考察片剂硬度代替压片压力,即间接考察压力大小,更易于操作。所以本文在预试验基础上将片剂硬度作为工艺因素与处方共同考察来优化丹皮酚片的处方。

1 材料

1.1 仪器 TDP 单冲压片机(上海中药机械厂), 78X-2 片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂), CJY-300B 型片剂脆碎度测试仪(上海黄海药检仪器有限公司), RCZ-6C1 型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂)。

1.2 试剂 丹皮酚原料药(99%, ZL20110901, 南京泽朗医药科技有限公司), 乳糖复合物(Cellactose80, 德国美剂乐公司), 微晶纤维素(MCC102, FMC 公司), 微粉硅胶(SiO_2 , 安徽山河药用辅料有限公司), 共聚维酮 Plasdone S630 (PVP S630, ISP 公司)。

2 方法与结果

2.1 片剂的制备 采用粉末直接压片法, 原料药及辅料过 80 目筛, 混匀, 压片。片重为 200 mg, 每片含药量为 40%, 8 mm 冲模压片。

2.2 崩解时间测定 按 2010 年版《中国药典》一部附录 XII A 崩解时限检查法有关规定, 取供试品 6 片, 介质为 900 mL 水, 温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。

2.3 脆碎度测定 按 2010 年版《中国药典》二部附录 X G 片剂脆碎度检查法, 取供试品约 6.5 g, 25 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 转动 4 min。

2.4 星点设计 对各影响因素进行了单因素初步考察, 处方选用 C80, MCC102, SiO_2 , PVP S630 分别作为填充剂、崩解剂、助流剂和黏合剂。其中 MCC102 与 C80 比例、PVP S630 用量和片剂硬度是影响崩解和脆碎度主要因素。根据考察结果, 以所得片剂崩解时间(Y_1)和脆碎度(Y_2)为效应值, MCC102 与 C80 比例(X_1)、PVP S630 用量(X_2)和片剂硬度(X_3)为因素, 其范围为 $X_1(0 \sim 2)$, $X_2(0.2 \sim 4)$, $X_3(4 \sim 10)$ 。崩解时间与脆碎度是一对矛盾体, 故本实验采用总评“归一值(OD)”法进行综合考察, 崩解时间与脆碎度均越小越好, 包衣片芯对脆碎度要求较高, 脆碎度越小越有利于包衣, 一般认为 $< 0.2\%$ 时可以满足各种包衣要求, 参照药典规定脆碎度小于 1%, 所以拟定崩解时间和脆碎度可接受最大最小值分别为 15, 5 min; 0.5%, 0.2%。采用线性归一化法^[4]对每个指标进行数学转换, 求“归一值(OD)”。当 Y_i 小于最小值时, d_i 定为 1; 当 Y_i 大于最大值时, d_i 定为 0; 当 Y_i 介于两者之间时, 采用公

式 $d_i = \frac{Y_{\max} - Y_i}{Y_{\max} - Y_{\min}}$ 计算。总评 $\text{OD} = (d_1 \cdot d_2)^{1/2}$ 。

采用三因素五水平星点设计, 使用 Design Expert 7.0 软件安排试验及结果分析, 对方剂进行优化。试验设计见下表 1, 具体试验方案见表 2。

表 1 考察因素水平代码和实际操作物理量

	X_1	X_2	X_3
水平	MCC 与 C80 比例	PVPS630 用量/%	硬度/kg
-1.732	0	0.2	4
-1	0.4	1.0	5.3
0	1.0	2.1	7.0
1	1.6	3.2	8.7

表 2 实验设计及结果

No.	X_1	X_2	X_3	崩解时间 /min	脆碎度 /%	OD
1	-1.73	0	0	40.33	0.366	0
2	0	0	0	6.63	0.258	0.881
3	0	0	0	6.50	0.328	0.845
4	0	1.73	0	11.08	0.207	0.623
5	0	0	1.73	78.97	0.131	0
6	1.73	0	0	3.99	0.230	0.981
7	0	0	0	6.90	0.267	0.861
8	-1	-1	-1	5.17	0.542	0.750
9	-1	-1	1	22.47	0.291	0
10	0	-1.73	0	4.78	0.379	0.881
11	0	0	0	6.63	0.258	0.881
12	1	-1	-1	2.38	0.361	0.894
13	0	0	0	6.50	0.328	0.845
14	0	0	0	6.90	0.267	0.861
15	-1	1	1	66.03	0.255	0
16	1	1	1	48.97	0.203	0
17	1	-1	1	7.70	0.174	0.854
18	-1	1	-1	6.01	0.542	0.717
19	1	1	-1	3.65	0.325	0.918
20	0	0	-1.73	1.34	0.800	0.500

2.5 模型拟合、优化和预测 选择 3 种数学模型以崩解时间对 X_1, X_2, X_3 进行曲线拟合。

多元线性方程: $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$; 二次多项式: $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_1^2 + b_5X_2^2 + b_6X_3^2 + b_7X_1X_2 + b_8X_2X_3 + b_9X_1X_3$; 三次多项式: $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_1^2 + b_5X_2^2 + b_6X_3^2 + b_7X_1X_2 + b_8X_2X_3 + b_9X_1X_3 + b_{10}X_1^2X_2 + b_{11}X_1X_2^2 + b_{12}X_2^2X_3 +$

$$b_{13}X_2 X_3^2 + b_{14}X_1^2 X_3 + b_{15}X_1 X_3^2。$$

根据拟合所得到的模型绘制因素 X_1, X_2, X_3 对各评价指标的效应面和等高线图。通过对各效应面分析和等高线图重叠,得到三因素的优化区域,再根据优化区域,综合考虑各辅料因素,选择 1 个处方,按制备工艺压片,测定崩解时间和脆碎度,并计算 OD 值。由多元线性模型和二次多项式模型分别计算出的预测值,根据公式:偏差率 = $(D_{\text{实测}} - D_{\text{预测}}) / D_{\text{预测}} \times 100\%$ [5] 计算实测值与预测值之间偏差率。

使用 Design Expert 7.0 对实验结果进行拟合分析,结果所得 3 种方程线性及非线性回归分别为 $Y_1: r = 0.6434, r = 0.9415, r = 0.9966 (P_{\text{均}} < 0.0001)$; $Y_2: r = 0.7666 (P = 0.0173), r = 0.9008 (P = 0.0284), r = 0.9853 (P = 0.4388)$; $OD: r = 0.4100 (P = 0.0003), r = 0.9319 (P = 0.0104), r = 0.9867 (P = 0.0506)$ 。

根据方程拟合满意度, Y_1 采用多元高次方程进行拟合, Y_2 采用二次多项式方程进行拟合,拟合方程如下:

$$Y_1 = 160.87119 - 35.83698X_1 + 24.76046X_2 - 55.56983X_3 + 39.512X_1^2 - 8.59238X_2^2 + 3.52174X_3^2 - 85.32429X_1X_2 + 5.44212X_2X_3 + 18.88427X_1X_3 + 24.7414X_1^2X_2 + 8.44655X_1X_2^2 - 11.10931X_1^2X_3 (r = 0.9966, P < 0.0001);$$

$$Y_2 = 2.19105 - 0.32118X_1 - 0.040691X_2 - 0.38311X_3 + 4.71737E - 003X_1^2 - 3.11279E - 005X_2^2 + 0.019129X_3^2 + 5.67421E - 003X_1X_2 + 1.86457E - 003X_2X_3 + 0.028650X_1X_3 (r = 0.9008, P = 0.0006)。$$

OD 值采用二次多项式对各影响因素及指标进行拟合,方程如下:

$$OD = -6.19761 + 2.00762X_1 + 0.75225X_2 + 1.44883X_3 - 0.34194X_1^2 - 0.052549X_2^2 - 0.090715X_3^2 - 0.15239X_1X_2 - 0.061627X_2X_3 - 0.073714X_1X_3 (r = 0.9319, P = 0.0001)。$$

模型拟合都较为满意,根据上述所确立模型,分别绘制 X_1, X_2, X_3 对各评价指标的效应面和等高线图(图 1)。

2.6 处方优化 从上面几幅图中可以看出,三因素交互作用明显,尤其以 OD 值作为响应值时。随着 MCC102 用量增大,崩解时间和脆碎度都相应减小;PVP S630 比例对崩解时间影响较大,应该控制在比较小范围内;片剂硬度是压片压力大小的反映,从一定程度上可以影响脆碎度,硬度越大,脆碎度越小,包衣片要求片剂硬度达到 4 kg 以上,而硬度过

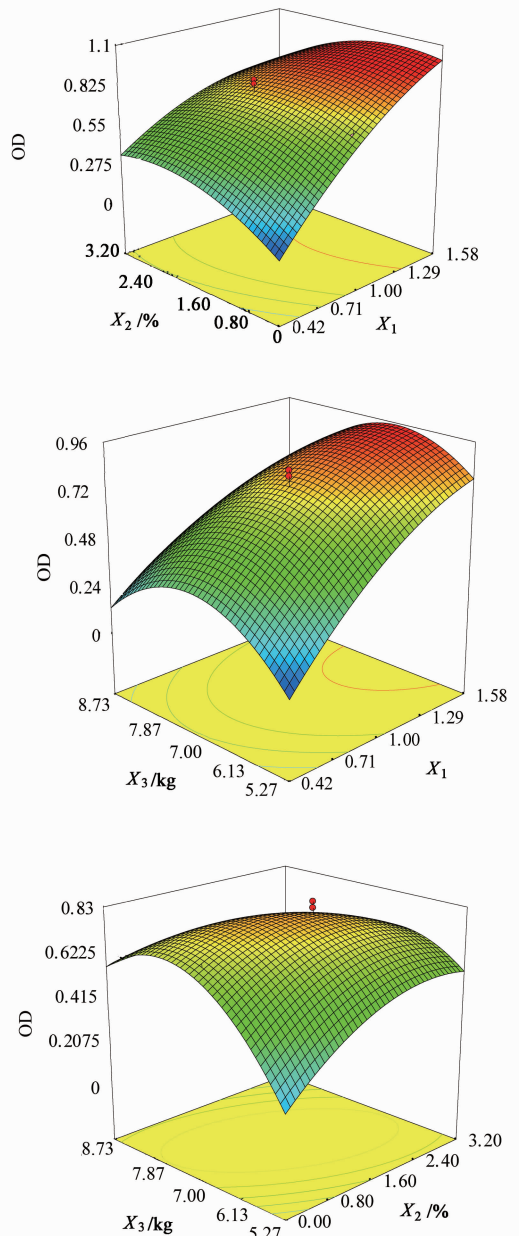


图 1 丹皮酚片剂处方优化 OD 值对各影响因素的效应面和等高线

大则会延长片剂崩解。三个响应值相应的较优区域分别为, $X_1 (1 \sim 1.6), X_2 (0.5 \sim 2), X_3 (6.5 \sim 8.5)$ 。将其等高线叠加,设定各自最优取值范围,固定其中一个因素,可以得到理想的重叠最优区域。设定崩解时限为 0 ~ 10 min,脆碎度 0 ~ 0.35%, OD 值 0.5 ~ 1,叠加等高线,结果见图 2。综合考虑,将片剂处方确定为 1% PVP S630, MCC102 与 C80 比例为 1:1,保持片剂硬度为 7 ~ 8 kg。

2.7 处方优化验证 根据优选处方结果制备片剂,考察崩解时间和脆碎度,计算 OD 值,计算实测值与预测值之间偏差率。结果显示,各指标的预测值与

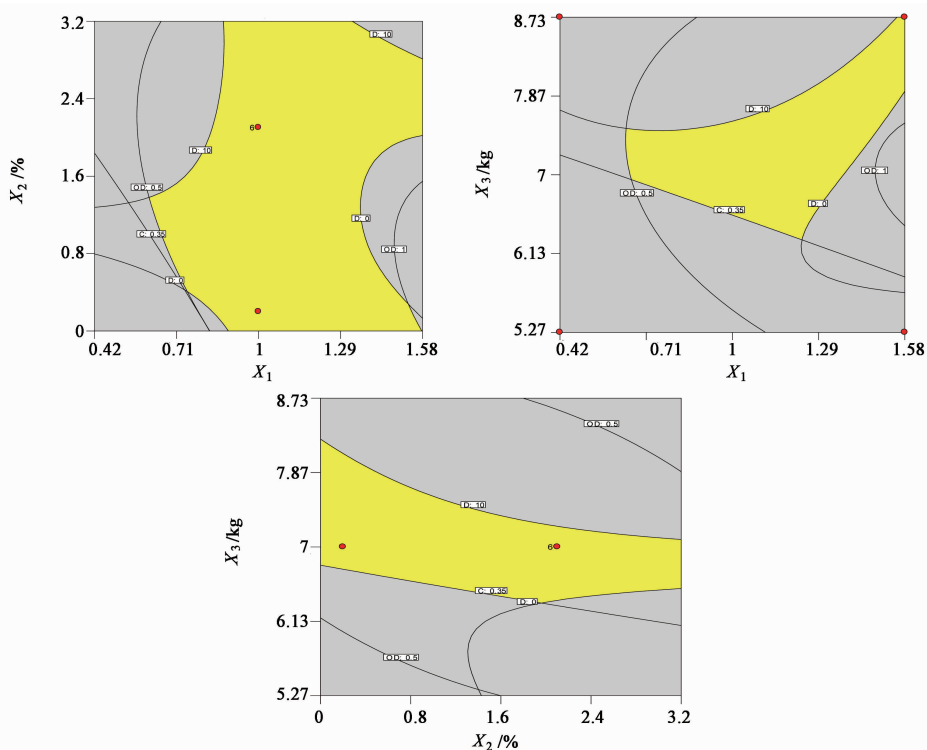


图2 丹皮酚片剂处方各因素等高线叠加

实际值偏差率都在5%以内,表明所建立的模拟方程预测性良好。溶出度实验也表明,片剂累积释放度良好,30 min内累积释放度达到90%以上,从而保证片芯不会阻滞药物释放,达到了片芯快速释药的预期目的。所优化处方可为下一步包衣工艺提供合格的片芯。

表3 处方优化预测值与实际值的比较

参数	预测值	实际值	偏差率%
崩解时间/min	4.67	4.75	1.68
脆碎度/%	0.308 7	0.309 8	0.36
OD	0.769 9	0.796 3	3.42

3 结论

丹皮酚水溶性差,易挥发,受热易于熔化,因此湿法制粒困难,而且经过干燥过程,丹皮酚含量可能会有不同程度下降。而粉末直接压片法无需制粒,没有加热过程,且有利于片剂崩解,还可降低成本。研究结果显示,选用MCC、乳糖,通过合理的配比,不仅片剂的外观光滑,硬度高,崩解迅速,而且有效成分溶出快。丹皮酚为针晶,粉末流动性差,没有黏性,但久置易结块,在处方中加入少量微粉硅胶可以防止结块,改善其流动性,同时微粉硅胶加入量超过

1%时又能够加快崩解,但是若加入过多的微粉硅胶则可能会影响压片成型,因此本文选用1%,粉末流动性已明显被改善。由于该片芯还需要进一步包衣,所以需要综合考虑硬度和崩解之间的平衡,因此本文控制片剂硬度为7~8,崩解时间<10 min,脆碎度<0.31%,可以满足包衣片芯的要求。

[参考文献]

- [1] 张荣发. 丹皮酚的研究进展[J]. 中国医药指南, 2008,6(18):110.
- [2] 胡春弟,张杰. 丹皮酚的药理作用及合成研究进展[J]. 化学与生物工程,2009,26(8):16.
- [3] 刘艳杰,项荣武. 星点设计效应面法在药学试验设计中的应用[J]. 中国现代应用药学杂志,2007,24(6):455.
- [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] 吴伟,阙俐,陈健,等. 星点设计-效应面法优化苯甲酸利扎曲普坦片的处方[J]. 复旦学报:医学版,2000,35(8):381.

[责任编辑 仝燕]