

• 制剂工艺 •

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

欧阳旭¹, 王跃生^{1,2*}, 章 军², 王金钱¹

(1. 江西中医学院, 江西 南昌 330006; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 探讨 3 种实验设计方法在元胡止痛分散片处方优化中的优势。方法: 以崩解时间为评价指标, 分别采用混料设计、中心组合设计、正交设计对元胡止痛分散片处方中药粉、填充剂、崩解剂的配比进行优化。结果: 经处方优化的分散片均符合制剂要求, 且 3 种实验方法各有优点, 但混料设计更为适宜处方配比的优化。结论: 混料设计不仅可以减少分散片工艺处方优化的试验次数, 而且其结果直观、可靠, 值得在中药研究中推广应用。

[关键词] 混料设计; 中心组合设计; 正交设计; 元胡止痛分散片; 处方优化

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)10-0043-05

Study on Application of Experiment Design Methods in Optimizing Preparation of Yuanhuzhitong Dispersible Tablet

OUYANG Xu¹, WANG Yue-sheng^{1,2*}, ZHANG Jun², WANG Jin-qian¹

(1. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the advantages of three kinds of experiment design methods in optimizing the preparation of dispersible tablet. **Method:** The disintegration time was chosen as the evaluation index of dispersible tablet. The optimal formulation of Yuanhuzhitong Dispersible Table including the extract powder, fillers and disintegrants were established by the mixture design, the central composite design and orthogonal design. **Results:** The dispersible tablet optimized by the three experiment design methods met the requirements of dispersible tablet. The three experiment design methods have their owner's advantages, but the mixture design is more suitable for optimizing the formulation than other experiment design methods. **Conclusion:** The mixture design can decrease the times of experiment in optimizing formulation of dispersible tablet, and the result is intuitive and reliable. The mixture design deserves promotion in the research of traditional Chinese medicine.

[Key words] mixture design; central composite design; orthogonal design; Yuanhuzhitong Dispersible Tablet; optimization of formulation

元胡止痛由延胡索(醋制)和白芷两味药组成,

具有理气、活血、止痛的功效。临床主要用于气滞血瘀的胃痛, 肋痛, 头痛及经痛^[1]。笔者将该处方制备成分散片剂型, 在预实验的基础上, 以药粉、微晶纤维素(MCC), 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP), 交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)作为基本处方, 片重设计为 0.4g/片, 片剂的硬度控制在(3.5±0.5) kg·cm⁻¹。

[收稿日期] 2009-03-23

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAI09B08)

[通讯作者] * 王跃生, Tel: (010) 64030267; E-mail: wylw915@126.com

以崩解时间为指标, 分别应用正交设计、中心组合设计、混料设计对药粉、MCC, PVPP, CCMC-Na 的配比进行优化, 进而比较 3 种方法在中药处方优化中优劣。

1 仪器与试药

TDP 型单冲压片机(上海天祥健台制药机械有限公司); ZB-IB 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂); 78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂); PVPP(原产地: 德国 BASF 批号 49843024U0), CCMC-Na(原产地: 德国 JRS 批号: 3201081), MCC(原产地: 日本 Asahik ASEL 批号: K665), 微粉硅胶(原产地: 美国 CABOT 批号: 930368), 硬脂酸镁(原产地: Peter Greven 批号: C716004) 均购于北京风礼精求有限责任公司; 元胡止痛浸膏粉(自制, 批号: 20081007)。

2 方法

2.1 正交设计优化元胡止痛分散片处方

2.1.1 因素水平 为保证片重恒定, 设定药粉量、PVPP, CCMC-Na, MCC 的含量总和恒定为 1。选定药粉量(X1), PVPP(X2), CCMC-Na(X3) 的含量为考察因素, 则 MCC(X4) 的含量 = 1-X1-X2-X3, 所选因素水平安排见下表 1。

表 1 正交因素水平表

水平	因素		
	X1(%)	X2(%)	X3(%)
1	35	10	5
2	42.5	15	10
3	50	20	15

2.1.2 元胡止痛分散片处方优化的正交实验 根据表 1 的因素水平, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验。实验方案、实验结果见表 2。

方差分析

第 1 次方差分析变量 X2 的平方和 3 074. 111 1 小于 Error 的平方和 9 540. 111 1, 所以进行第 2 次方差分析, 结果见表 3。

由崩解时间的直观分析可知, 影响崩解时间的因素顺序: X1(药粉) > X3 (CCMC-Na) > X2(PVPP), 经方差分析可知 X1 具有显著性 ($P < 0.05$), 选择最佳水平为 35%; CCMC-Na 及交联 PVPP 的量对崩解时间无显著性差异, 根据直观分析结果选择: PVPP 20%, CCMC-Na 10%。因此最佳处方为: 药粉 35%, MCC 35%, PVPP 20%, CCMC-Na 10%。

表 2 正交实验表

实验号	X1(%)	X2(%)	X3(%)	X4(%)	崩解时间(s)
1	35	10	5	50	100
2	35	15	0	40	115
3	35	20	15	30	82
4	42.5	10	15	32.5	335
5	42.5	15	5	37.5	390
6	42.5	20	10	27.5	110
7	50	10	10	30	480
8	50	15	15	20	369
9	50	20	15	25	540

极差分析

K1	297	915	1 030
K2	835	874	705
K3	1 389	732	786
R	364	61	108.33

表 3 方差分析表

Source	DF	ANOVA	Mean Square	F value	Pr > F
X1	2	198 758. 222 2	99 379. 111 1	15. 76	0. 012 7
X3	2	34 388. 222 2	17 194. 111 1	2. 73	0. 179 1
Error	4	25 228. 444 4	6 307. 111 1		

2.1.3 处方验证 以药粉 35%, MCC 35%, PVPP 20%, CCMC-Na 10% 为处方, 制备 3 份, 按分散片制备工艺压片, 测定其崩解时间、分散均匀性, 结果见表 4。

表 4 正交设计优化处方验证 (n=3)

组别	药粉 (g)	MCC (g)	PVPP (g)	CCMC-Na (g)	微粉硅胶 (g)	硬脂酸镁 (g)	崩解时间 (s)	平均崩解时间 (s)	分散均匀性
1	5.250	5.250	3.000	1.500	0.225	0.075	100		
2	5.250	5.250	3.000	1.500	0.225	0.075	110	105	合格
3	5.250	5.250	3.000	1.500	0.225	0.075	106		

2.2 中心组合设计优化元胡止痛分散片处方

2.2.1 因素水平 为保证片重恒定, 设定药粉量、PVPP, CCMC-Na, MCC 的含量总和恒定为 1。选定药粉(X1), PVPP(X2), CCMC-Na(X3) 的含量做为考察因素, MCC 的含量比例(X4) = 1-X1-X2-X3。根据中心组合设计^[2]原理, 代码值之间与实际操作物理量之间为等比关系 ($\alpha = 1.732$)。因素水平安排见表 5。

2.2.2 元胡止痛分散片处方优化的中心组合设计实验 根据表 5 的因素和水平, 经 SAS 统计软件设计, 共给出 20 组中心组合设计实验, 实验方案与结

果见表 6。

表 5 考察各因素水平的代码值及实际操作物理量表

水平	因素		
	X1(%)	X2(%)	X3(%)
- 1.732	35	5	0
- 1	38	9	5
0	42.5	14.5	12.5
1	47	20	20
1.732	50	25	25

表 6 中心组合设计实验

RUN	X1(%)	X2(%)	X3(%)	X4(%)	TIME(min)
1	38	9	5	48	2.4
2	38	9	20	33	1.6
3	38	20	5	37	1.1
4	38	20	20	22	1.7
5	47	9	5	39	6.5
6	47	9	20	24	7
7	47	20	5	28	5
8	47	20	20	13	4.5
9	35	14.5	12.5	38	1.2
10	5	14.5	12.5	23	5.5
11	42.5	5	12.5	40	6
12	42.5	25	12.5	20	2.5
13	42.5	14.5	0	43	2.8
14	42.5	14.5	25	18	3.2
15~ 20	42.5	14.5	12.5	30.5	3.1

采用逐步多元线性回归估算结果,表 6 提供的
数据满足下列的二元多项式回归方程:崩解时间(Y)
= - 16.44+ 58.04 × X1+ 4.88 × X2- 141.41 × X1 ×
X2+ 139.99 × X2 × X2 (R-Square = 93.23%, P =
0.0001)。

回归方程拟合度高(R-Square= 93.23%),回归
方程显著(P < 0.05)。从回归方程可以看出 CCMC-
Na (X3)对崩解时间的影响最小,因此本实验固定影
响最小的因素 CCMC-Na (X3),设其值为中间值,代
入原方程,绘制崩解时间对药粉量、PVPP 的效应曲
面关系图,结果见图 1。

由图 1 可知在一定实验范围内,随着药粉的百
分含量的增多,崩解时间逐渐增加,而在实验范围
内,随着 PVPP 的百分含量增加,崩解时间逐渐减小,
而当 PVPP 的百分含量增大到一定比例(16~ 18%)
时,崩解时间随反而延长。具有较好崩解时间的曲

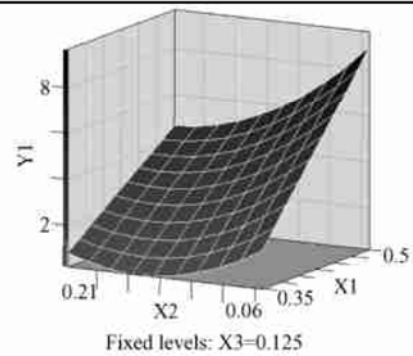


图 1 崩解时间对药粉、PVPP 含量的效应曲面响应图
(Y1= 崩解时间, X1= 药粉, X2= PVPP, X3= CCMC-Na)

面范围应包含药粉 35% ~ 38%, PVPP 16% ~ 18% 左
右。为了减少用药量药粉选择百分含量为 38%,由
于 PVPP 的价格相对昂贵,因此选择 PVPP 的百分含
量为 16%。最优处方为:药粉 38%, PVPP 16%,
CCMC-Na 6%, MCC 40%。

2.2.3 处方验证 以药粉 38%, PVPP 16%, CCMC-
Na 6%, MCC 40%., 制备 3 份,按分散片制备工艺压
片,测定其崩解时间、分散均匀性,结果见表 7。

表 7 中心组合设计优化处方验证(n= 3)

组别	药粉 (g)	MCC (g)	PVPP (g)	CCMC-Na (g)	微粉 硅胶(g)	硬脂 酸镁(g)	崩解 时间(s)	平均崩 解时间(s)	分散均 匀性
1	5.7	6	2.4	0.9	0.225	0.075	74		
2	5.7	6	2.4	0.9	0.225	0.075	90	84	合格
3	5.7	6	2.4	0.9	0.225	0.075	88		

2.3 混料实验设计优化元胡止痛分散片处方

2.3.1 因素水平表 配方混料设计^[3]每个配方的
因素(自变量)取值(即配方数据)之和等于 1,即在
处方配比筛选中总量可以恒定,因此在混料实验设
计可以考察 4 种辅料:药粉(X1), MCC(X2), PVPP
(X3), CCMC-Na(X4)的对比对崩解时间的影响。根
据辅料用量极限原理,设计因素水平见表 8。

表 8 混料设计因素水平表

因素	物料	最小值	中心值	最大值
X1(%)	药粉	35	40	50
X2(%)	MCC	10	25	40
X3(%)	PVPP	5	15	25
X4(%)	CCMC-Na	0	12.5	25

2.3.2 元胡止痛分散片处方优化的混料设计实验
根据表 8 因素和水平,经 SAS 统计软件设计,共给
出 10 组混料设计实验,实验方案与结果见表 9。

经 SAS 统计软件进行统计分析得崩解时间的回
归方程如下:

$$Y = 199.53 \times X_1 + 9.01 \times X_2 + 310.32 \times X_3 + 126.90 \times X_4 - 319.56 \times X_1 \times X_2 - 997.88 \times X_1 \times X_3 - 604.71 \times X_1 \times X_4 - 166.64 \times X_2 \times X_3 - 24.47 \times X_2 \times X_4 - 171.17 \times X_3 \times X_4$$

表 9 混料设计实验

RUN	X1 (%)	X2 (%)	X3 (%)	X4 (%)	TIME(min)
1	35	25	15	25	2.9
2	35	40	5	20	2.8
3	35	40	25	0	2.3
4	40	10	25	25	1.5
5	42.5	27.5	5	25	5.6
6	42.5	40	17.5	0	2.5
7	43.64	25.91	15.45	15	1.8
8	50	10	15	25	3
9	50	25	25	0	4.5
10	50	40	5	5	17

由回归方程绘制各因素对崩解时间影响的预测概貌图,结果见图 2。

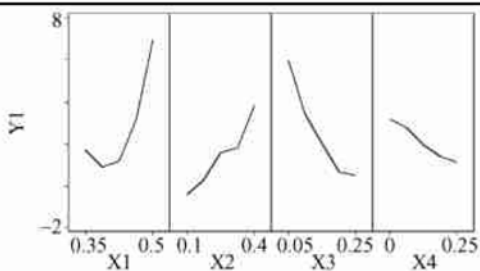


图 2 各因素对崩解时间影响的预测概貌图

(X1= 药粉, X2= MCC, X3= PVPP, X4= CCMC-Na)

由图 2 可知在试验范围内,药粉用量随着含量的增加,崩解时间减小,当药粉含量到 39% 左右时,崩解时间随着药粉含量的增加而逐渐延长。因此我们选择药粉含量为 39%。另外崩解时间随着 MCC 的用量的增加而增加,而与交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠含量则成反比的关系量。

为达到中药分散片对崩解时间的要求,在等值线图 3 上选择崩解时间设为 1 min 以下,选取优化点:药粉 = 39%, MCC = 38.8%, PVPP = 16.1%, CCMC-Na = 6.1%。

2.3.3 处方验证 以药粉 = 39%, MCC = 38.8%, PVPP = 16.1%, CCMC-Na = 6.1% 为处方,制备 3 份,按分散片制备工艺压片,测定其崩解时间和分散均匀性,结果见表 10。

3 结果

结果显示正交设计、中心组合设计、混料设计优

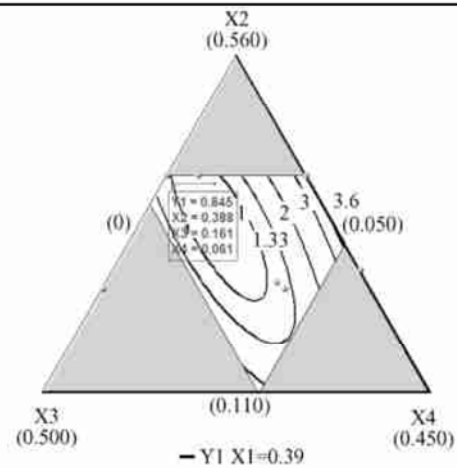


图 3 各因素对崩解时间影响的等值线图

(X1= 药粉, X2= MCC, X3= PVPP, X4= CCMC-Na)

表 10 混料设计优化实验 (n = 3)

组别	药粉 (g)	MCC (g)	PVPP (g)	CCMC-Na (g)	微粉 硅胶 (g)	硬脂 酸镁 (g)	崩解 时间 (s)	平均崩 解时间 (s)	分散均 匀性
1	5.85	5.82	2.42	0.915	0.225	0.075	70		
2	5.85	5.82	2.42	0.915	0.225	0.075	74	74	合格
3	5.85	5.82	2.42	0.915	0.225	0.075	80		

化处方都符合分散片的制剂要求。其中各优化处方崩解时间的大小顺序为:混料设计优化处方(74s) < 中心组合设计优化处方(84s) < 正交设计优化处方(105s)。由于 PVPP 的价格相对较贵,为节约成本,处方中 PVPP 的用量越小越好。从结果可看出各优化处方的 PVPP 的用量大小顺序为:中心组合设计优化处方 (PVPP = 16%) < 混料设计优化处方 (PVPP = 16.1%) < 正交设计优化处方 (PVPP = 20%)。另外在用药范围之内,处方中药粉的用量越大越好。各优化处方的药粉用量的用量大小顺序为:混料设计优化处方(药粉用量 = 39%) > 中心组合设计优化处方(药粉用量 = 38%) > 正交设计优化处方的药粉用量(药粉用量 = 38%),综上所述,混料设计和中心组合设计优化处方的崩解时间、成本、服用量都比正交设计优化的结果要好。原因主要在于混料设计、中心组合设计设计都是进行非线性多项式拟合,并能结合 RSM(response surface methodology) 及绘制等值线图,使结果优化更加直观、可靠。而正交设计主要适宜于线性方程的拟合,而且结果优化的筛选主要是从设计水平上进行选择,这就很大程度上取决于水平选择的好坏,主观性太强。另外处方优化的实验次数考虑,混料设计的实验次数(10次)相对较少,并且随着实验因素的增加,正交设计、中心组合设计设计的实验次数大大的增加,例如 5 因素的处

方优化正交设计需 18 次实验, 中心组合设计需 31 次, 而混料设计只需 15 次。再者, 在本实验中, 由于混料设计处方比例总和= 1, 处方量恒定, 能同时筛选 4 个因素, 而其他设计只能设计 3 个因素, 确定其中任何 3 个量, 第 4 种辅料的用量也就确定了。综上所述混料设计不仅可以减少分散片工艺处方优化的试验次数, 而且其结果直观、可靠, 值得在中药研究中推广应用。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员编. 中华人民共和国药典[S]. 一部, 北京: 化学工业出版社, 2005: 362.
- [2] 吴伟, 崔光华, 等. 星点设计一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): 292-297.
- [3] 莫惠栋. 配料混合试验的设计和分析[J]. 扬州大学学报, 2004, 25(1): 1-4.