

# 星点设计效应面法优选鱼腥草分散片的处方工艺

周爱梅\*(交城县人民医院,山西 交城 030500)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)15-1385-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.15.14

**摘要** 目的:优选鱼腥草分散片的处方工艺。方法:以交联聚维酮(PVPP)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)、羧甲基淀粉钠(CMS)用量为考察因素,以崩解时限和累积溶出度为评价指标,采用星点设计效应面法优选鱼腥草分散片的处方工艺。结果:最优处方工艺为PVPP用量为19~20 mg,CCNa用量为29~37 mg,CMS用量为21~27 mg。结论:优选的处方工艺稳定、可行,可用于制备鱼腥草分散片。

**关键词** 星点设计效应面法;鱼腥草;分散片;处方优化

## Optimization of the Formulation Technology of *Houttuynia cordata* Dispersible Tablets by Central Composite Design and Response Surface Method

ZHOU Ai-mei(Jiaocheng County People's Hospital, Shanxi Jiaocheng 030500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the formulation technology of *Houttuynia cordata* dispersible tablets. METHODS: The formulation technology of *H. cordata* dispersible tablets was optimized by central composite design and response surface method with the amount of PVPP, CCNa and CMS as factors, using disintegration time and cumulative dissolution as index. RESULTS: The optimal formulation technology was as follows: PVPP 19-20 mg, CCNa 29-37 mg, CMS 21-27 mg. CONCLUSIONS: The optimal technology is stable and feasible, which can be used for the preparation of *H. cordata* dispersible tablets.

**KEYWORDS** Central composite design and response surface method; *Houttuynia cordata*; Dispersible tablets; Formulation optimization

取番石榴药材适量,共3批,根据上述优选的工艺进行提取,并测定多糖提取率。结果,多糖提取率分别为2.25%、2.31%、2.28%,平均值为2.28%。而根据方程预测的多糖提取率与实际平均值仅相差0.02%,表明优选的工艺合理、可行。

### 3 讨论

超声辅助提取技术由于操作简便、节能、省时,近年来广泛用于天然产物的浸提<sup>[8-9]</sup>。超声提取技术是利用超声空化效应、机械振动、热效应等多重作用,在流体内产生瞬间的高温高压场,对流体中的固体表面产生强大剪切力,同时有较大的搅动作用,从而能促进传质。已有的研究表明,超声提取技术其提取效率是常规热回流、浸渍法以及煎煮法的几倍到几十倍,单位物料的能耗较常规方法降低了50%以上,而且最大限度保留了中药及天然药物的有效成分,收率大幅度提高。但是,由本超声辅助提取多糖的试验可看出,某些因素的水平并不是越大越好,如提取频率、提取时间等。这可能是由于多糖是一类大分子和分链接的结构,在提取这样结构的物质时,过大的能量和过长的超声时间会对大分子和分链接的结构产生分解和破坏作用。因此,以超声作为提取方法时,对提取因素和水平的优化就显得特别的重要。

### 参考文献

[1] 杜杨吉,王三永,李春荣.番石榴叶多糖分离纯化工艺研究[J].中国食品添加剂,2011(1):156.

- [2] 王波,刘衡川,洪君蓉,等.番石榴叶水提取物对糖尿病小鼠小肠 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的影响[J].四川大学学报:医学版,2007,38(2):298.
- [3] 孔繁晟,贲永光,孙爱群,等.超声法与连续回流法提取黄芪总黄酮的工艺对比研究[J].中国药房,2010,21(19):1752.
- [4] Yifang Y, Jingqian F, Haiyan X, et al. Influence of different extraction and purification methods on Astragalus polysaccharides and pharmacological evaluation[J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2010, 2(1):54.
- [5] 田宝成,贾昌平,杨军涛,等.Box-Behnken效应面法优化红旱莲总黄酮提取工艺的研究[J].中成药,2010,32(3):389.
- [6] 贾亮亮,袁丁,何毓敏,等.多糖提取分离及含量测定的研究进展[J].食品研究与开发,2011,32(3):189.
- [7] Xia Q, Li HD, Hong L. Optimization of the ultrasonic assisted extraction of polysaccharides from *Dendrobium huoshanense* by response surface method[J]. *Medicinal Plant*, 2012, 3(8):78.
- [8] 牛立新,李章念,李红卷,等.超声波提取卷丹鳞茎中总黄酮研究[J].中草药,2007,30(1):85.
- [9] 张嘉,李多伟,王义潮,等.仙人掌中总黄酮超声萃取工艺的研究[J].中成药,2005,27(8):968.

(收稿日期:2013-05-28 修回日期:2013-09-13)

\* 主管中药师。研究方向:临床药理学。电话:0358-3525233。  
E-mail:jiaochengzhanghao@msn.com

鱼腥草为三白草科植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的新鲜全草或干燥地上部分,其茎叶搓碎后有鱼腥味,因此而得名。其味辛,性寒,具有清热解毒、消肿排脓、利尿通淋的功效,临床主要用于清热解毒、利尿通淋、痰热喘咳<sup>[1]</sup>。鱼腥草已经被原国家卫生部正式确定为“既是药品,又是食品”的极具开发潜力的资源之一,越来越受到人们的关注与青睐。目前,有关鱼腥草的剂型主要有注射剂、普通片、滴眼液等。而将鱼腥草制成分散片可以方便老人、小孩及吞咽有困难的患者,其服用方便、吸收快、生物利用度高,并且性质稳定,携带、贮藏方便,在方便患者的同时,提高了患者的依从性<sup>[2]</sup>。故笔者采用星点设计效应面法对鱼腥草分散片的处方进行优选,以制备出质量合格的制剂。

## 1 材料

### 1.1 仪器

1200 高效液相色谱(HPLC)仪(美国安捷伦公司);TDP 型单冲压机(上海第一制药机械有限公司);KQ-50B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率:50 W,频率:40 kHz);ZRS-8 智能药物溶出度仪(天津大学无线电厂);电子分析天平(德国赛多利斯公司);GZX-9070MBE 数显鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂)。

### 1.2 试剂

鱼腥草素钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:10328-1201);微晶纤维素(MCC,型号:101QD,美国 ISP 公司);羧甲基淀粉钠(CMS,安徽山河药用辅料有限公司);交联聚维酮(PVPP)、硬脂酸镁(山东聊城阿华制药有限公司);交联羧甲基纤维素钠(CCNa,西安惠安纤维素化工有限公司);聚维酮 K30(PVPK30,海南南杭药业有限公司);微粉硅胶(德国威凯公司);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为重蒸馏水。

### 1.3 药材

鱼腥草药材,购于河北省安国市药材公司,经山西省交城县人民医院中药房李小惠中药师鉴定为真品。

## 2 方法与结果

### 2.1 处方初步筛选

取鱼腥草药材适量,用约 4 倍量的水煮沸提取,合并滤液后提取至浸膏,烘干,粉碎,备用。经预试验可知,崩解剂对分散片的处方工艺有重要作用。故试验中着重优选崩解剂的用量,即 PVPP、CCNa 和 CMS 的用量。

### 2.2 星点设计效应面法优化处方<sup>[3]</sup>

2.2.1 处方设计与结果 选取 PVPP( $X_1$ )、CCNa( $X_2$ )和 CMS( $X_3$ )用量为考察因素,每个因素设计 5 个水平,以崩解时限( $Y_1$ )和 1 min 的累积溶出度( $Y_2$ )为评价指标,采用星点设计对分散片进行处方优化。采用 SPSS 11.5 统计软件,对上述数据按照下列方程进行线性和非线性的拟合:多元线性方程为  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$ ;多元非线性方程为  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_1^2 + b_5X_2^2 + b_6X_3^2 + b_7X_1X_2 + b_8X_1X_3 + b_9X_2X_3$ 。因素与水平见表 1;星点设计效应面法试验安排与结果见表 2。

2.2.2 试验结果分析 (1)以崩解时限为评价指标:对各考察因素拟合的多元线性回归方程为  $Y_1 = 38.993 - 0.096X_1 - 0.021X_2 - 0.416X_3$  ( $R = 0.714$ ),非线性回归方程为  $Y_1 = 37.321 - 0.098X_1 + 0.083X_2 - 0.246X_3 - 0.032X_1^2 - 0.002X_2^2 - 0.032X_3^2 - 0.008X_1X_2 + 0.008X_1X_3 + 0.06X_2X_3$  ( $R = 0.952$ )。多元线性回归方程中的  $R$  较低,表明自变量与因变量之间线性关系较差,故不宜

表 1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	$X_1, \text{mg}$	$X_2, \text{mg}$	$X_3, \text{mg}$
-1.732	5.00	20.00	10.00
-1	9.23	24.23	14.23
0	15.00	30.00	20.00
1	20.77	35.77	25.77
1.732	25.00	40.00	30.00

表 2 星点设计效应面法试验安排与结果

Tab 2 Design and results of central composite design and response surface method

试验号	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$Y_1, \text{min}$	$Y_2, \%$
1	9.23	24.23	14.23	33	93.30
2	9.23	35.77	14.23	32	94.47
3	9.23	35.77	25.77	25	95.83
4	9.23	24.23	25.77	23	95.05
5	20.77	35.77	25.77	26	95.24
6	20.77	24.23	25.77	27	94.66
7	20.77	24.23	14.23	27	93.98
8	20.77	35.77	14.23	27	95.34
9	5.00	30.00	20.00	28	94.66
10	25.00	30.00	20.00	27	95.44
11	15.00	20.00	20.00	31	93.50
12	15.00	40.00	20.00	30	95.73
13	15.00	30.00	10.00	32	94.85
14	15.00	30.00	30.00	23	95.63
15	15.00	30.00	20.00	29	96.70
16	15.00	30.00	20.00	29	96.60
17	15.00	30.00	20.00	31	96.02
18	15.00	30.00	20.00	32	96.41
19	15.00	30.00	20.00	31	96.31
20	15.00	30.00	20.00	29	95.83

使用线性模型进行拟合、优化。多元非线性方程的方差分析显示,总模型的  $F = 10.701$ ,  $P < 0.001$ ,表明方程具有统计学意义。拒绝  $P$  值较大的  $b_1, b_2, b_3$ ,重新拟合,调整后的方程为  $Y_1 = 37.924 - 0.257X_3 - 0.033X_1^2 - 0.032X_3^2 - 0.009X_1X_2 + 0.059X_1X_3 + 0.009X_2X_3$  ( $R = 0.951$ )。由方程可知,  $R$  并未有明显下降,表明删除其他项后对模型未造成较大的影响,简化后的模型仍有较高的可信度。采用 Microcal Origin 6.0 软件绘制以崩解时限为指标的三维效应面和二维等高线图,详见图 1。

由图 1 可知, PVPP 和 CMS 的用量对片剂的崩解时限有一定的影响,而 CCNa 的用量对崩解时限的影响不明显。根据效应面法选出最佳用量范围为: PVPP 用量为 19~25 mg, CMS 用量为 21~30 mg。

(2)以 1 min 的累积溶出度为评价指标:对各考察因素拟合的多元线性回归方程为  $Y_2 = 90.795 + 0.024X_1 + 0.096X_2 + 0.062X_3$  ( $R = 0.594$ ),非线性回归方程为  $Y_2 = 61.895 + 0.633X_1 + 1.284X_2 + 0.816X_3 - 0.014X_1^2 - 0.018X_2^2 - 0.012X_3^2 - 0.009X_1X_3 - 9.604 \times 10^{-6}X_1X_2 - 0.004X_2X_3$  ( $R = 0.968$ )。多元线性回归方程的  $R$  较低,表明自变量与因变量之间线性关系较差,故不宜使用线性模型进行拟合、优化。多元非线性方程的方差分析显示,  $F = 16.662$ ,  $P < 0.001$ 。拒绝  $P$  值较大的  $b_7$ ,重新拟合,调整后的方程为  $Y_2 = 61.899 + 0.632X_1 + 1.284X_2 + 0.816X_3 - 0.14X_1^2 - 0.018X_2^2 - 0.12X_3^2 - 0.004X_2X_3 - 0.009X_1X_3$  ( $R = 0.968$ )。由方程

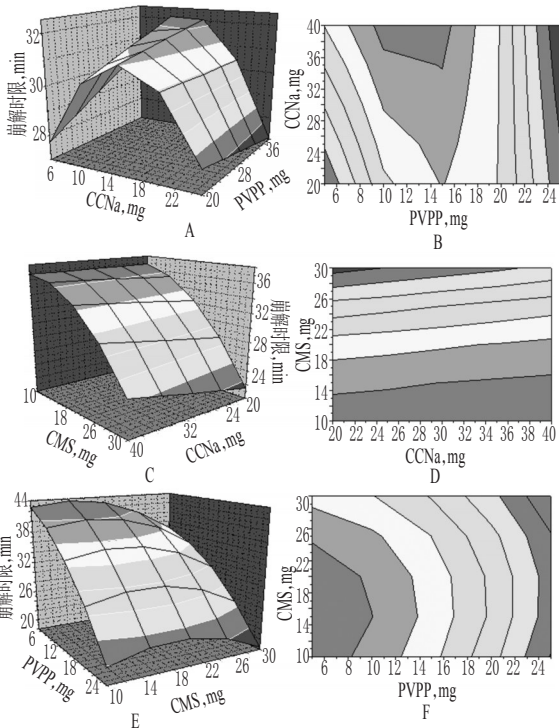


图1 以崩解时限为指标的三维效应面和二维等高线图

A. PVPP 和 CCNa 对崩解时限影响的三维效应面; B. PVPP 和 CCNa 对崩解时限影响的二维等高线; C. CCNa 和 CMS 对崩解时限影响的三维效应面; D. CCNa 和 CMS 对崩解时限影响的二维等高线; E. PVPP 和 CMS 对崩解时限影响的三维效应面; F. PVPP 和 CMS 对崩解时限影响的二维等高线

Fig 1 Three-dimensional response surface and two-dimensional contour map with disintegration time as index

A. three-dimensional response surface of the effects of PVPP and CCNa on disintegration time; B. two-dimensional contour map of the effects of PVPP and CCNa on disintegration time; C. three-dimensional response surface of the effects of CCNa and CMS on disintegration time; D. two-dimensional contour map of the effects of CCNa and CMS on disintegration time; E. three-dimensional response surface of the effects of PVPP and CMS on disintegration time; F. two-dimensional contour map of the effects of PVPP and CMS on disintegration time

可知,  $R$  并未有下降, 表明删除其他项后对模型未造成较大的影响, 简化后的模型仍有较高的可信度。以 1 min 的累积溶出度为指标的三维效应面和二维等高线图见图 2。

由图 2 可知, PVPP、CCNa 和 CMS 用量对片剂的累积溶出度有一定的影响, 在一定范围内, 有助于提高累积溶出度, 超出这个范围过大或过小都会使 1 min 的累积溶出度降低。根据效应面优选出的三个因素最佳处方范围为: PVPP 用量为 12~20 mg, CCNa 用量为 29~37 mg, CMS 用量为 18~27 mg。

综合以上 2 个指标优选出的最佳处方范围, 取 2 个范围的交集, 得出处方优化范围为: PVPP 的用量为 19~20 mg, CCNa 的用量为 29~37 mg, CMS 的用量为 21~27 mg。

### 2.3 工艺验证试验<sup>[9]</sup>

取鱼腥草浸膏粉适量, 与处方量的 PVPP、CCNa 和 MCC 按等量递加的方式混合均匀, 加入少量的微粉硅胶后用 5% PVPK30 乙醇溶液为黏合剂制软材, 20 目制粒, 在 40 °C 下烘干 1 h, 整粒, 外加 CMS 和硬脂酸镁, 压片, 片质量为 400 mg, 约含

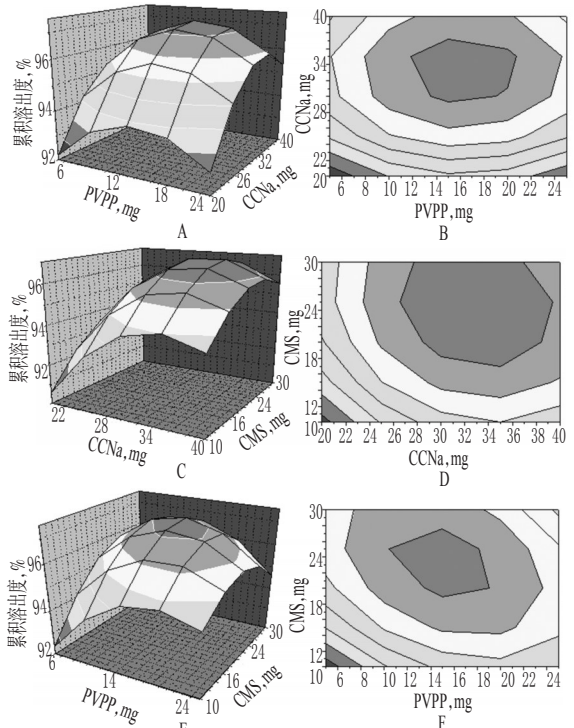


图2 以 1 min 的累积溶出度为指标的三维效应面和二维等高线图

A. PVPP 和 CCNa 对累积溶出度影响的三维效应面; B. PVPP 和 CCNa 对累积溶出度影响的二维等高线; C. CCNa 和 CMS 对累积溶出度影响的三维效应面; D. CCNa 和 CMS 对累积溶出度影响的二维等高线; E. PVPP 和 CMS 对累积溶出度影响的三维效应面; F. PVPP 和 CMS 对累积溶出度影响的二维等高线

Fig 2 Three-dimensional response surface and two-dimensional contour map with cumulative dissolution in 1 min as index

A. three-dimensional response surface of the effects of PVPP and CCNa on cumulative dissolution; B. two-dimensional contour map of the effects of PVPP and CCNa on cumulative dissolution; C. three-dimensional response surface of the effects of CCNa and CMS on cumulative dissolution; D. two-dimensional contour map of the effects of CCNa and CMS on cumulative dissolution; E. three-dimensional response surface of the effects of PVPP and CMS on cumulative dissolution; F. two-dimensional contour map of the effects of PVPP and CMS on cumulative dissolution

鱼腥草浸膏粉 100 mg。按上述方法制备 3 批鱼腥草分散片, 并测定崩解时限、鱼腥草素钠含量、累积溶出度和分散均匀性。

2.3.1 崩解时限的测定 随机抽取“2.3”项下制备的鱼腥草分散片 6 片, 根据上述方法测定崩解时限。结果, 6 片鱼腥草分散片的崩解时限分别为 27、27、28、26、29、26 s。

2.3.2 鱼腥草素钠含量的测定<sup>[6-7]</sup> 取“2.3”项下鱼腥草分散片 10 片, 研细后精密称定 200 mg (约含鱼腥草浸膏粉 50 mg), 置 100 ml 量瓶中, 用流动相 [甲醇-水-10% 三乙胺 (55:45:0.5, V/V/V)] 超声溶解, 定容, 取上清液 1 ml, 置 10 ml 量瓶中, 加流动相定容, 即得供试品溶液。精密称取鱼腥草素钠对照品适量, 置 50 ml 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得到

质量浓度分别为 100、200、300、400、500、600、700  $\mu\text{g/ml}$  的鱼腥草素钠对照品溶液。根据回归方程  $y=21\ 051x+1\ 939$  ( $r=0.999\ 9$ ,  $x$  为鱼腥草素钠质量浓度,  $y$  为峰面积积分值, 线性范围为 100~700  $\mu\text{g/ml}$ ) 计算样品中鱼腥草素钠含量, 共测定 3 次。结果, 3 次平均值分别为 645、646、643 ng/片。

2.3.3 累积溶出度的测定<sup>[4]</sup> 取 3 批“2.3”项下制备的鱼腥草分散片适量, 采用浆法进行试验, 溶出条件为 900 ml 水, 转速为 50 r/min, 温度为  $(37 \pm 0.5)$   $^{\circ}\text{C}$ , 分别于第 20、40、60、80、100、150、200、300 s 取样 10 ml, 同时补加等量同温介质, 用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 弃去初滤液, 取续滤液按“2.3.2”项下方法进行测定, 计算累积溶出度。鱼腥草素钠的累积溶出百分率测定结果见表 3; 累积溶出曲线见图 3。

表 3 鱼腥草素钠的累积溶出百分率测定结果

Tab 3 Cumulative dissolution percentage of sodium houttuynate

批次	取样时间, s							
	20	40	60	80	100	150	200	300
1	56.8	87.4	95.8	99.6	99.7	100.2	100.5	100.3
2	50.5	85.1	95.3	98.5	99.6	100.5	100.5	100.4
3	62.1	80.2	93.1	97.3	98.9	100.3	100.4	100.1

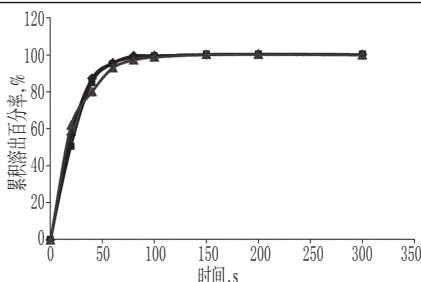


图 3 鱼腥草素钠的累积溶出曲线

Fig 3 Cumulative dissolution profile of sodium houttuynate

由表 3 和图 3 可知, 鱼腥草分散片在 1 min 时溶出已达到 95% 以上, 以后趋于平稳, 表明释放速度快, 且释放完全。

2.3.4 分散均匀性测定 取“2.3”项下制备的鱼腥草分散片 6 片, 在 25  $^{\circ}\text{C}$  的 100 ml 水中振荡 3 min, 测定样品的分散均匀性。结果, 全部样品均崩解并通过二号筛, 表明鱼腥草分散片的分散均匀性较好。

### 3 讨论

PVPP 具有较快的吸水溶胀速度, 在水中迅速表现出毛细

管活性和优异的水化能力, 在促使片剂快速崩解时, 还能改善颗粒流动性, 1 min 吸水量可达总吸水量的 98.5%, 与 CMS-Na 联合使用比用单一的崩解剂崩解效果显著。崩解剂内外相结合的方式可以有效地促进颗粒与颗粒之间、颗粒内部的崩解, 从而达到良好的崩解效果<sup>[8]</sup>。

星点设计是一种新型的试验设计方法, 它是由多因素 5 水平的试验设计, 在 2 水平析因设计的基础上加上极值点和中心点构成的, 具有试验次数少、试验精度高的特点, 常结合集数学与统计学方法为一体的效应面法进行处方优化。星点设计-效应面优化法既能反映各因素的作用, 又能反映因素之间的交互作用, 结果直观, 特点鲜明, 运用成熟, 已广泛应用于药学科研当中。

本试验进行分散片的溶出度测定时选用了较低的转速, 目的是为了模拟老人或者小孩等胃肠蠕动功能低下的患者, 保证药物在胃肠蠕动较弱的情况下也可以释放完全, 提高生物利用度<sup>[9]</sup>。

### 参考文献

- [1] 王利勤, 赵友兴, 周露, 等. 鱼腥草的化学成分研究[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1 788.
- [2] 李标, 蒲道俊. 口腔崩解片的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(2): 159.
- [3] 杨涛, 盛欢欢, 程雪梅, 等. 星点设计-效应面法优化穿心莲内酯固体脂质纳米粒处方[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(9): 752.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 71.
- [5] 彭洁, 宋欣欣, 杨金荣, 等. 鱼腥草素钠分散片的处方筛选[J]. 天津医科大学学报, 2011, 17(1): 108.
- [6] 曾高令, 李静. 高效液相色谱法测定鱼腥草素钠片的含量[J]. 中国药业, 2007, 16(9): 19.
- [7] 孙燕, 付桂英. HPLC 法测定新鱼腥草素钠注射液的含量[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(10): 992.
- [8] 李光锋, 饶力群, 彭国平. 益肝灵分散片溶出度的研究[J]. 中医药导报, 2006, 12(12): 72.
- [9] 侯疏影, 杨松岭. 银杏达莫分散片的工艺研究[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(5): 392.

(收稿日期: 2013-05-22 修回日期: 2013-08-13)

## 金砖国家呼吁联合行动, 推动全球抗击结核病进展

本刊讯 在世界防治结核病日之际, 金砖国家共同呼吁采取联合行动抗击结核病。在过去的 200 年中, 结核病造成的死亡人数超过其他任何一种疾病。金砖国家将结核病设为本国优先投资领域, 希望控制并最终消除结核病。

2013 年 11 月, 巴西、俄罗斯、印度、中国和南非的卫生部长们在南非开普敦发表声明, 同意加强合作, 改进系统以更好地发现和治疗结核病患者, 改善结核病药物供应, 以及联合研发新药物和疫苗。金砖国家总人口接近 30 亿, GDP 合计 16 万亿美元。

在 2014 年 3 月 24 日世界防治结核病日, 金砖国家再次联

合, 响应“向 300 万被遗忘的结核病患者伸出援手”的主题。世界卫生组织估计, 全球每年有 900 万人患上结核病, 但是其中的 1/3, 即超过 300 万人被卫生系统遗漏, 没有得到其需要的治疗。

这 300 万人来自最弱势的社会群体, 包括流动人口、儿童、少数民族、矿工以及难民。若不能向这些患者提供诊治, 对卫生和经济都会造成破坏性的影响。金砖国家已经探索了多种成功的干预措施, 推动了结核病防治进展, 但推广这些措施需要更多资金。