

星点设计-效应面法优选青龙白虎利咽含片主要辅料的用量

闫莉^{1*},季宁平²,廖琬²(1.新疆医科大学中心实验室,乌鲁木齐 830011;2.成都中医药大学药学院,成都 611137)

中图分类号 R283;R914 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)27-2530-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.27.11

摘要 目的:优选青龙白虎利咽含片主要辅料的用量。方法:以甘露醇和微晶纤维素、蛋白糖、薄荷脑、硬脂酸镁用量为自变量,以含片口感、硬度、崩解时限为因变量,通过对自变量各水平多元线性回归及二项式拟合,采用星点设计-效应面法优选青龙白虎利咽含片的主要辅料。结果:优选的最佳工艺条件为甘露醇和微晶纤维素用量(2:1, *m/m*)30 g/100片、蛋白糖用量1 g/100片、薄荷脑用量1.5 g/100片、硬脂酸镁用量0.45 g/100片。结论:优选的青龙白虎利咽含片主要辅料用量具有良好的预测性。

关键词 青龙白虎利咽含片;星点设计-效应面法;制剂辅料

Optimization of Main Excipients in Qinglong Baihu Buccal Tablet by Central Composite Design and Response Surface Method

YAN Li¹, JI Ning-ping², LIAO Wan²(1. Central Laboratory, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the main excipients in Qinglong baihu buccal tablet. METHODS: Central composite design-response surface methodology was applied to optimize main excipients in Qinglong baihu buccal tablet using the amounts of mannitol, microcrystalline cellulose, proteoglycan, menthol and magnesium stearate as independent variables and the taste of buccal tablet, rigidity and disintegration time as dependent variables. Multiple linear regression and binomial expression were fitted with independent variables. RESULTS: The optimal technology was as follows: the amount of mannitol and microcrystalline cellulose dosage (2:1, *m/m*) 300 g/100 tablets; proteoglycan dosage 10 g/100 tablets; menthol dosage: 15 g/100 tablets; magnesium stearate dosage: 4.5 g/100 tablets. CONCLUSIONS: It is proved to be predictable that central composite design and response surface methodology optimize main excipients in Qinglong baihu buccal tablet.

KEYWORDS Qinglong baihu buccal tablet; Central composite design-response surface methodology; Pharmaceutical excipients

青龙白虎汤出自清代著名医家王孟英所著《王氏医案》,具有清热利咽、生津止渴之功,方中青果素清肺利咽、生津止渴,莱菔具清热生津、凉血止血^[1-4]。含片多用于咽喉疾患,因其直接作用于咽喉部位且停留时间较长,因此为咽喉疾病用药的最佳选择^[5-10]。星点设计是一种新型的试验设计方法,其具有试验次数少、精度高等特点,国内外近年来常用集数学和统计学方法于一体的星点设计-效应面法来筛选和优化制剂处方^[11-13]。本研究采用星点设计-效应面法^[14],将青龙白虎汤改变剂型制成含片,筛选其主要的辅料用量。

1 材料

1.1 仪器

DGG-9240型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司);DJ灵巧型粉碎机(上海淀久中药机械制造有限公司);Sartorius-BS110S型分析天平(德国赛多利斯公司);YPJ-200A型片剂硬度计(上海黄海药检仪器有限公司);ZB-IB型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂);ZRS-8G型智能溶出仪(四川赛普瑞斯仪器有限公司);YP1400型压片机(上海顺仪科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

甘露醇(河北华旭药业有限责任公司);薄荷脑(成都市科龙化工试剂厂);微晶纤维素(成都市科龙化工试剂厂);蛋白糖(郑州天星食品科技发展有限公司);硬脂酸镁(成都市科龙

[6] 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: 154.

[7] 贾永光, 吴铮超. 超声联合酶法提取黄芪总多糖的影响因素分析[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(2): 134.

[8] 宋宏新, 戴瑜. 酶法提取杜仲叶中绿原酸工艺研究[J]. 西北植物学报, 2006, 26(11): 2: 383.

[9] 陆世惠, 李秀霞. 超声-酶法提取两面针中氯化两面针碱的研究[J]. 中成药, 2013, 35(4): 841.

(收稿日期: 2014-03-26 修回日期: 2014-05-05)

* 实习研究员, 硕士。研究方向: 中药新剂型、新制剂。E-mail: 597205931@qq.com

化工试剂厂);95%乙醇(分析醇,成都市科龙化工试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 因素与水平

先采用单因素法对处方中各辅料进行初步考察,筛选出填充剂、润湿剂、矫味剂、润滑剂分别为甘露醇和微晶纤维素(2:1,m/m)、70%乙醇、蛋白糖和薄荷脑、硬脂酸镁。预试验中以反映含片质量优劣的口感、硬度、崩解时限为评价指标,主要考察了甘露醇和微晶纤维素用量(X_1)、蛋白糖用量(X_2)、薄荷脑用量(X_3)、硬脂酸镁用量(X_4)4个因素。每个因素根据预试验设计了水平范围,其范围以每100片计。因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	X_1, g	X_2, g	X_3, g	X_4, g
-2	18.0	0.48	0.80	0.25
-1	22.5	0.69	1.10	0.36
0	27.0	0.90	1.40	0.47
1	31.5	1.11	1.70	0.58
2	36.0	1.32	2.00	0.69

2.2 星点设计试验安排

试验按照每份100片量称取药粉及各辅料,先将药粉与甘露醇和微晶纤维素、蛋白糖混合后以70%乙醇为润湿剂,用16目筛制粒,干燥,14目筛整粒,将薄荷脑用无水乙醇溶解制成薄荷脑乙醇溶液均匀喷洒至颗粒表面,密闭放置干燥,混入硬脂酸镁压片即得青龙白虎利咽含片。以口尝其甜度口感打分评价,用硬度测量仪测定含片硬度值,依照2010《中国药典》(二部)附录崩解时限的测定方法测定不同辅料用量含片的崩解时限,记录崩解时限值。星点设计-效应面试验安排与结果见表2[综合评分(OD)=口感评分 \times 0.4/4+硬度 \times 0.3]/102+崩解时限 \times 0.3/30]。

2.3 模型拟合

使用Design-expert 7软件,以综合评分为因变量对各因素进行多元线性回归,多元非线性回归以及二项式拟合。模型的优劣通过复相关系数和方差分析来判定。多元线性回归拟合结果:OD=-2.607 43+0.262 22 X_1 +2.825 40 X_2 +0.594 44 X_3 -0.143 94 X_4 ($P<0.01, r=0.922 8$),虽然模型能通过 t 检验,但拟合度不高,预测性较差。多元非线性回归拟合结果:OD=1.940 91-6.525 97 X_1 +8.747 11 X_2 -4.950 63 X_3 +1.117 97 X_4 -0.014 55 X_1X_2 +0.205 56 X_1X_3 -0.012 626 X_1X_4 -1.805 56 X_2X_3 -6.385 28 X_2X_4 +3.446 97 X_3X_4 ($P<0.01, r=0.944 1$),虽然模型能通过 t 检验,但拟合度不高,预测性较差。二项式回归拟合结果:OD=-15.383 53+0.902 92 X_1 +11.085 55 X_2 +0.448 44 X_3 +4.112 11 X_4 -0.014 550 X_1X_2 +0.205 56 X_1X_3 -0.012 626 X_1X_4 -1.805 56 X_2X_3 -6.385 28 X_2X_4 +3.446 97 X_3X_4 +3.446 97 X_1^2 -1.299 13 X_2^2 -1.928 24 X_3^2 -3.185 26 X_4^2 ($P<0.000 1, r=0.981 9$),能通过 t 检验,且拟合度和预测性好。

2.4 方差分析和显著性检验

采用二项式拟合方程,其相关系数说明此模型拟合程度良好,可以采用二项式模型对含片的处方进行优化和预测。从回归性系数的检验可知该模型中 X_1 ($P<0.000 1$)、 X_2 ($P<0.000 1$)、 X_3 ($P=0.023 1$)、 X_4 ($P=0.005 8$)、 X_1^2 ($P=0.000 1$)、 X_3^2 ($P=0.018 9$)项存在显著性差异。方差分析结果见表3。

2.5 效应面优化与预测

表2 星点设计-效应面试验安排与结果

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

序号	X_1	X_2	X_3	X_4	口感评分	硬度,N	崩解时限,min	综合评分(OD)
1	22.5	0.69	1.10	0.36	1	80.0	22.0	5.55
2	31.5	0.69	1.10	0.36	2	96.0	27.5	7.57
3	22.5	1.11	1.10	0.36	3	79.0	22.5	7.57
4	31.5	1.11	1.10	0.36	4	97.5	27.3	9.60
5	22.5	0.69	1.70	0.36	1	78.5	21.2	5.43
6	31.5	0.69	1.70	0.36	3	98.0	28.7	8.75
7	22.5	1.11	1.70	0.36	2	80.0	23.0	6.65
8	31.5	1.11	1.70	0.36	4	97.0	28.5	9.70
9	22.5	0.69	1.10	0.58	1	82.0	23.4	5.75
10	31.5	0.69	1.10	0.58	2	99.0	29.0	7.81
11	22.5	1.11	1.10	0.58	2	80.5	23.5	6.72
12	31.5	1.11	1.10	0.58	3	98.2	28.7	8.76
13	22.5	0.69	1.70	0.58	1	81.0	23.7	5.75
14	31.5	0.69	1.70	0.58	3	98.7	29.2	8.82
15	22.5	1.11	1.70	0.58	2	78.0	24.0	6.69
16	31.5	1.11	1.70	0.58	4	99.5	29.0	9.83
17	18.0	0.90	1.40	0.47	1	75.0	20.0	5.21
18	36.0	0.90	1.40	0.47	3	102.0	30.0	9.00
19	27.0	0.48	1.40	0.47	2	90.0	25.5	7.20
20	27.0	1.32	1.40	0.47	4	91.0	26.0	9.28
21	27.0	0.90	0.80	0.47	2	92.0	25.7	7.28
22	27.0	0.90	2.00	0.47	3	90.0	26.2	8.27
23	27.0	0.90	1.40	0.25	3	93.0	25.0	8.24
24	27.0	0.90	1.40	0.69	3	92.5	26.7	8.39
25~30	27.0	0.90	1.40	0.47	3	92.0	26.0	8.31

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
模型	48.28	14	3.45	28.90	<0.000 1
X_1	33.42	1	33.42	280.05	<0.000 1
X_2	8.45	1	8.45	70.81	<0.000 1
X_3	0.76	1	0.76	6.40	0.023 1
X_4	6.017E-003	1	6.017E-003	0.050	0.825 4
X_1X_2	3.025E-003	1	3.025E-003	0.025	0.875 6
X_1X_3	1.23	1	1.23	10.33	0.005 8
X_1X_4	6.250E-003	1	6.250E-003	5.238E-003	0.943 3
X_2X_3	0.21	1	0.21	1.73	0.207 5
X_2X_4	0.35	1	0.35	2.92	0.108 2
X_3X_4	0.21	1	0.21	1.73	0.207 5
X_1^2	3.19	1	3.19	26.74	0.000 1
X_2^2	0.090	1	0.090	0.75	0.398 7
X_3^2	0.83	1	0.83	6.92	0.018 9
X_4^2	0.041	1	0.041	0.34	0.567 7
残差	1.79	15	0.12		
失拟	1.54	10	0.15	3.02	0.116 9
净误差	0.25	5	0.015		
总离差	50.07	29			

根据拟合方程,作效应面图和等高线,根据所拟合的效应曲面形状,分析甘露醇和微晶纤维素、蛋白糖、薄荷脑、硬脂酸镁用量对口感、硬度、崩解时限的影响。基于已建立的数学模型,得到最佳条件为甘露醇和微晶纤维素(2:1,m/m)30 g/100片、蛋白糖1 g/100片、薄荷脑1.5 g/100片、硬脂酸镁0.45 g/100片。三维效应面见图1[偏差=(预测值-实际值)/预测值 \times 100%]。

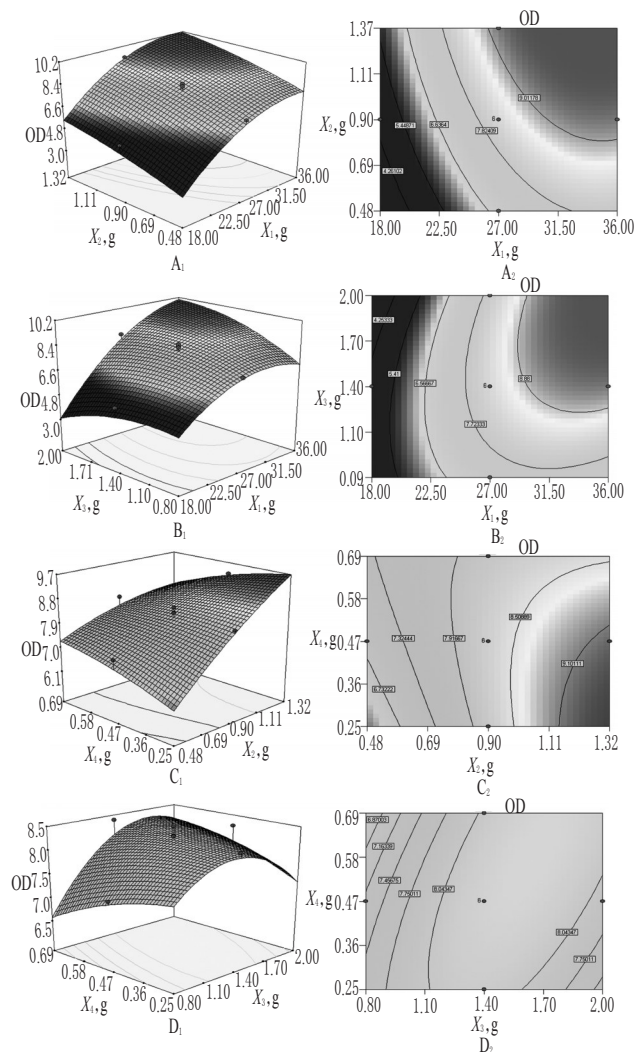


图1 三维效应面和等高图

A₁.甘露醇和微晶纤维素用量与蛋白糖用量对OD影响的三维效应面; A₂.甘露醇和微晶纤维素用量与蛋白糖用量对OD影响的等高图; B₁.甘露醇和微晶纤维素用量与薄荷脑用量对OD影响的三维效应面; B₂.甘露醇和微晶纤维素用量与薄荷脑用量对OD影响的等高图; C₁.蛋白糖用量与硬脂酸镁用量对OD影响的三维效应面; C₂.蛋白糖用量与硬脂酸镁用量对OD影响的等高图; D₁.薄荷脑用量与硬脂酸镁用量对OD影响的三维效应面; D₂.薄荷脑用量与硬脂酸镁用量对OD影响的等高图

Fig1 Three-dimensional response surface and contour graphs

A₁.three-dimensional response surface of the effect of the amount of mannitol and microcrystalline cellulose, the amount of aspartame on OD; A₂.contour graphs of the effect of the amount of mannitol and microcrystalline cellulose, the amount of aspartame on OD; B₁.three-dimensional response surface of effect of the amount of mannitol and microcrystalline cellulose, the amount of menthol on OD; B₂.contour graphs effect of the amount of mannitol and microcrystalline cellulose, the amount of menthol on OD; C₁.three-dimensional response surface of the effect of the amount of aspartame and magnesium stearate on OD; C₂.contour graphs of the effect of the amount of aspartame and magnesium stearate on OD; D₁.three-dimensional response surface of the effect of the amount of menthol and magnesium stearate on OD; D₂.contour graphs of the effect of the amount of menthol and magnesium stearate on OD

2.6 工艺验证试验

按上述最佳工艺条件进行验证试验3次,结果与拟合方程预测值比较,预测值良好.验证试验结果见表4.

表4 验证试验结果(n=3)

批号	预测值(OD)	实际值(OD)	偏差, %
1	9.26	9.11	1.60
2	9.26	9.36	-1.08
3	9.26	9.49	-2.48

3 讨论

试验选用星点设计结合效应面法优选处方中主要辅料甘露醇和微晶纤维素、蛋白糖、薄荷脑、硬脂酸镁的用量,比起常用的单因素、正交设计及均匀设计法,星点设计的试验精度更高,并结合效应面法能直观准确地找到取值范围,具有更好预测性.试验结果证明,此方法能得到较为客观和准确的辅料用量,适用于处方优化.

在采用单因素考察法来筛选含片所需辅料的种类时,考虑到常用的填充剂如淀粉虽然性质稳定,价格便宜,吸湿性小,但可压性差;糖粉虽黏合力强,且兼有矫味和黏合作用,但其引湿性较强.通过对该含片的外观、制粒效果、可压性及口感等多方面的考察,最终选用口感和可压性好糖醇类的甘露醇和吸湿性小的微晶纤维素为填充剂,蛋白糖和薄荷脑为矫味剂,达到了比较理想的效果,满足生产的需求.

参考文献

- [1] 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,2010:183.
- [2] 王恒,宋良科,汤昊.不同种质青果清热利咽化学组分的研究[J].中国中药杂志,2010,35(6):669.
- [3] 何志勇,夏文水.中药青果化学成分及药理研究进展[J].中成药,2006,28(7):1024.
- [4] 段礼新,蔡光明,陈芳,等.莱菔的研究进展[J].解放军药学学报,2007,3(23):204.
- [5] 王北婴,李仪奎.中药新药研制开发技术与方法[M].上海:上海科学技术出版,2001:165.
- [6] 黄儒强,黄科礼.余甘子柠檬保健口含片的研制[J].现代食品科技,2009,25(2):195.
- [7] 王文宝,赵树娟.八味口含片的制备及临床疗效观察[J].中国实用医药,2011,6(5):155.
- [8] 袁旭江,吴燕红,郭钟慧,等.喉疾灵口含片的质量标准研究[J].广东药学院学报,2010,26(5):478.
- [9] 王丽,贾萍,唐尧.咽炎口含片处方及工艺的优选[J].华西药学杂志,2010,25(2):245.
- [10] 祝德秋,段虎.双黄连口腔崩解片的制备及质量检查[J].中国药房,2011,22(43):4062.
- [11] 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.
- [12] 周绚,傅超美,黄逸维,等.星点设计-效应面法优化三七总皂苷生物黏附型缓释片处方[J].华西药学杂志,2010,25(4):406.
- [13] 王文娣,王阳,王丽峰,等.星点设计-效应面法及正交实验设计优化淫羊藿提取工艺的比较研究[J].时珍国医国药,2010,21(11):2766.
- [14] 闫莉,傅超美,季宁平,等.青龙白虎利咽含片的提取工艺研究[J].中药与临床,2012,3(5):18

(收稿日期:2014-03-06 修回日期:2014-05-04)