

基于星点设计-效应面法优化元胡止痛口腔崩解片处方的研究

冯松浩¹, 金云隆¹, 白明学^{1,2*}, 张铁军^{3,4*}

1. 郑州市中医院, 河南 郑州 450007

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 天津药物研究院有限公司, 天津 300193

4. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室(天津), 天津 300193

摘要: 目的 优化元胡止痛口腔崩解片(YZODT)最佳处方。方法 采用单因素实验、星点设计-效应面优化法, 以片剂润湿时间、崩解时限为评价指标, 对YZODT的处方进行优化, 以确定最佳制备工艺。结果 优化的处方用量为微晶纤维素(MCC) 30%, 低取代羟丙基纤维素(L-HPC) 15%, 交联聚维酮(PVPP) 5%, 优化后YZODT的平均崩解时限为42.89 s, 与预测值的偏差为3.27%。结论 制备的YZODT崩解迅速, 硬度适宜, 服用方便, 工艺简便易行。

关键词: 元胡止痛方; 口腔崩解片; 处方优化; 星点设计-效应面优化法; 微晶纤维素; 低取代羟丙基纤维素; 交联聚维酮
中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)23-5568-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.013

Optimization of prescriptions for Yuanhu Zhitong Orally Disintegrating Tablets based on central composite design-response surface methodology

FENG Song-hao¹, JING Yun-long¹, BAI Ming-xue^{1,2}, ZHANG Tie-jun^{3,4}

1. Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China

2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300193, China

4. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine (Tianjin), Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To optimize the best prescription of Yuanhu Zhitong Oral Disintegrating Tablets (YZODT). **Methods** Using the single factor test, the prescription of the tablets was optimized by central composite design-response surface methodology (CCD-RSM) with the tablet wetting time and the disintegration time limit as evaluation index, so as to determine the best preparation process. **Results** The dosages of the optimized prescription of MCC, L-HPC, and PVPP were 30%, 15%, and 5%, respectively. The average disintegration time of the optimized YZODT was 42.89 s, and the deviation from the predicted value was 3.27%. **Conclusion** The optimized YZODT has the advantages of fast disintegration, moderate hardness, convenient use, and simple process.

Key words: Yuanhu Zhitong prescription; orally disintegrating tablets; prescription optimization; central composite design-response surface method; MCC; L-HPC; PVPP

元胡止痛方由醋制延胡索和白芷 2 味中药组成, 具有理气、活血、止痛的功效, 作为纯中药制剂该方组方经典, 疗效明确, 临床中常用于治疗气滞血瘀引起的胃痛、头痛、肋痛及痛经^[1-8]。然而传统的片剂、胶囊剂等崩解迟缓, 生物利用度低, 无法满足患者迅速起效的目的, 同时大约有 35% 的一

般患者存在口服吞药困难的现象, 尤其是老年人及精神疾病患者^[9-10]。

口腔崩解片(orally disintegrating tablets, ODT)是一种不需用水送服即可在口腔内迅速崩解的特殊片剂。该剂型与普通片剂相比具有崩解、溶出快; 生物利用度高、患者顺应性好等特点^[11]。因此本研

收稿日期: 2018-07-31

作者简介: 冯松浩(1990—), 男, 硕士, 从事中药新剂型的研究。Tel: (0371)67979598 E-mail: fengsonghao0605@163.com

*通信作者 白明学, 主任药师。Tel: (0371)67979598 E-mail: 1904640795@qq.com

张铁军, 研究员。E-mail: zhangtj@tjpr.com

究在单因素实验的基础上通过采用星点设计-效应面法 (central composite design-response surface methodology, CCD-RSM) 优化元胡止痛口腔崩解片 (YZODT) 的处方工艺, 以期制备崩解性能良好、患者顺应性好的元胡止痛新制剂。

1 仪器与材料

DP/30A 型单冲压片机, 北京国药龙立科技有限公司; YD-I 片剂硬度测定仪, 天津市光学仪器厂; AB204-N 电子天平, 德国 Meteler 公司; FT-2000A 型脆碎度仪, 天津大学无线电厂; 微晶纤维素 (MCC)、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠 (CCNa)、羧甲基淀粉钠 (CMS-Na)、交联聚维酮 (PVPP)、甘露醇, 上海昌为医药辅料技术有限公司; 硬脂酸镁, 河南省巩义市富华厂; 柠檬酸、碳酸氢钠, 天津市凯信化学工业有限公司; 阿斯巴甜, 杭州瑞彩贸易有限公司。

醋制延胡索药材和白芷药材由甘肃陇神戎发制药有限公司提供, 经天津药物研究院中药现代研究部张铁军研究员鉴定分别为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎, 伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. Et Hook. F. 的干燥根。均符合《中国药典》2015 年版一部的相关规定。

2 方法与结果

2.1 制备工艺

2.1.1 原料制备工艺 醋制延胡索药材加 10 倍量 80%乙醇提取 3 次, 每次提取 2 h, 提取液减压浓缩成生药质量浓度 2 g/mL 的浓缩液; 用 5%盐酸溶液调 pH 2~3, 静置, 抽滤; 得到的酸性水溶液用 5%氢氧化钠溶液调 pH 9~10, 静置; 得到的碱性水溶液用同体积醋酸乙酯萃取 4 次; 碱性水溶液层用同体积水饱和正丁醇萃取 4 次; 将醋酸乙酯层和水饱和正丁醇层溶液合并, 减压浓缩回收溶剂, 60 °C 减压干燥, 既得提取物干粉。白芷药材加 10 倍量 80%乙醇提取 3 次, 每次提取 2 h, 提取液浓缩成 2 g/mL 的生药浓度, 同体积醋酸乙酯萃取 4 次, 萃取液减压浓缩回收溶剂, 60 °C 减压干燥备用。

2.1.2 制剂工艺 预试验确定制备工艺: 称取处方量的辅料, 过 80 目药筛, 按内外加法将 MCC、L-HPC、PVPP、甘露醇的一半内加与主药混匀, 然后与柠檬酸 (3%) 和碳酸氢钠 (3%) 按等量递增的方式分别混匀, 酸碱分别制粒; 以 95%乙醇作为黏合剂, 用 50 目药筛湿法挤出制粒, 60 °C 烘干 1 h;

整粒后, 与剩余外加的 MCC、L-HPC、PVPP、甘露醇、阿斯巴坦 (3%) 及 0.5% 的硬脂酸镁混匀, 用 $\Phi 10$ mm 浅凹圆形冲压片, 硬度控制在 2~3 kg。

2.2 崩解时限测定方法

在 15 mL 玻璃试管中放入盛有 (37±1) °C 的蒸馏水 2 mL, 任取口崩片 1 片置于玻璃试管中, 采用静态方法, 以口崩片接触水面开始计时, 至片剂无硬心且崩散介质能全部通过 710 μ m 筛网为准, 用秒表记录崩解时限^[12]。

2.3 润湿时间测定方法

将定性滤纸放入表面皿中, 加入适量蒸馏水, 排空滤纸下气泡, 使滤纸全部浸润。将一片口腔崩解片放在滤纸上, 记录片剂表面完全浸湿所用的时间。

2.4 制剂规格

根据口崩片的剂型特点, 确定 YZODT 的片质量为 250 mg, 每片含 “2.1.1” 项下原料制备工艺制备的元胡止痛提取物 20 mg, 1 日 3 次, 每次服用 2~4 片。

2.5 单因素考察

2.5.1 崩解剂种类的筛选 首先对口崩解片常用的崩解剂, PVPP、CCNa、CMS-Na、L-HPC 以及两两混合 (1:1) 的润湿时间及崩解效果进行比较研究。

取上述的崩解剂, 采用直接压片工艺, 压制不含药物和其他辅料的空白片, 片剂硬度控制在 2~3 kg, 总体片质量设定为 250 mg, 以片剂体外崩解时限、润湿时间作为考察指标, 考察不同崩解剂的崩解效果, 结果见表 1。结果可知, 4 种崩解剂单独使用时, L-HPC 和 PVPP 的润湿时间和崩解时间较短,

表 1 不同崩解剂的考察结果

Table 1 Results of different disintegrating agents

崩解剂	润湿时间/s	崩解时间/s
L-HPC	18	34
PVPP	13	23
CCNa	120	120
CMS-Na	122	128
PVPP-L-HPC	16	28
CCNa-L-HPC	83	109
CCNa-PVPP	78	86
CMS-Na-L-HPC	95	117
PVPP-CMS-Na	92	101
CCNa-CMS-Na	125	129

两两组合 (1:1) 使用时 PVPP 和 L-HPC 的组合较其他组合的崩解效果更加明显。

2.5.2 片剂硬度的筛选 取处方量的辅料, 按等量递增方式混匀, 采用湿法制粒压片工艺, 总体片质量设定为 250 mg。调节单冲压片机的压力, 使片剂硬度分别为 1、2、3、4、5 kg, 测定不同硬度下口崩片的崩解时限和脆碎度, 结果见图 1。由图 1 可知, 随着片剂硬度的增加, 崩解时限不断延长, 片

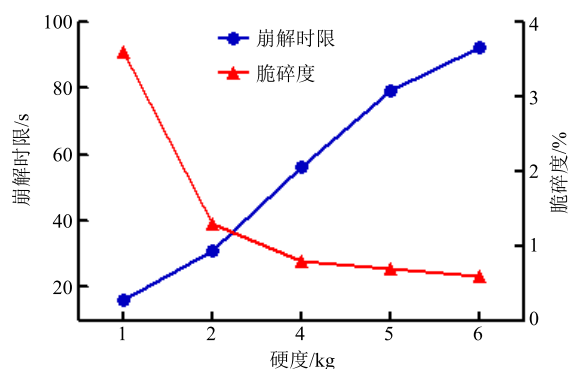


图 1 不同硬度的考察结果

Fig. 1 Results of different hardness

剂的脆碎度逐步降低, 当硬度增加到 4~5 kg 时, 崩解时限超过 1 min; 当硬度为 1 kg 时, 脆碎度过高, 当片剂硬度控制在 2~3 kg 时, 崩解时限在 1 min 以内, 脆碎度较低, 满足口崩片对崩解时限和脆碎度的要求^[13]。因此控制口崩片的硬度为 2~3 kg。

2.6 星点设计-效应面优化处方用量

2.6.1 考察因素和水平 根据前期单因素和预试验考察结果, 综合考虑选取对口崩片崩解影响较大的 MCC 用量 (X_1)、L-HPC 用量 (X_2)、PVPP 用量 (X_3) 进行考察, 根据星点设计原理, 每个因素设 5 个水平, 分别用代码值 $-\alpha$ 、 -1 、 0 、 1 、 α 表示 ($\alpha=1.682$), 考察因素与水平表见表 1。采用星点设计安排试验, 以口崩片的崩解时限为评价指标, 试验设计及结果表 2。

2.6.2 模型拟合与显著性分析 由以上实验结果, 应用 Design-Expert 8.0 软件, 以崩解时限为因变量, MCC (X_1)、L-HPC (X_2)、PVPP (X_3) 的用量为自变量, 进行多元线性回归 (Linear)、二项式交互拟合 (2FI)、二次多项式 (Quadratic) 方程拟合。拟

表 2 星点实验设计和结果

Table 2 Central composite experimental design and results

试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	崩解时限/s	试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/\%$	崩解时限/s
1	18.11 (-1)	10.84 (-1)	6.78 (+1)	72	11	30 (0)	15 (0)	2 (-1.682)	70
2	30 (0)	15 (0)	5 (0)	42	12	30 (0)	22 (+1.682)	5 (0)	50
3	18.11 (-1)	19.16 (+1)	3.22 (-1)	63	13	18.11 (-1)	10.84 (-1)	3.22 (-1)	99
4	30 (0)	15 (0)	5 (0)	42	14	30 (0)	8 (-1.682)	5 (0)	73
5	30 (0)	15 (0)	5 (0)	42	15	41.89 (+1)	10.84 (-1)	6.78 (+1)	58
6	18.11 (-1)	19.16 (+1)	6.78 (+1)	65	16	30 (0)	15 (0)	5 (0)	42
7	30 (0)	15 (0)	8 (+1.682)	46	17	41.89 (+1)	19.16 (+1)	6.78 (+1)	65
8	10 (-1.682)	15 (0)	5 (0)	72	18	30 (0)	15 (0)	5 (0)	42
9	30 (0)	15 (0)	5 (0)	40	19	50 (+1.682)	15 (0)	5 (0)	65
10	41.89 (+1)	10.84 (-1)	3.22 (-1)	63	20	41.89 (+1)	19.16 (+1)	3.22 (-1)	60

合后所得多元线性拟合方程为 $Y=104.429\ 06-0.398\ 83\ X_1-1.366\ 60\ X_2-2.683\ 07\ X_3$, 二项式交互拟合方程 $Y=229.182\ 90-2.915\ 79\ X_1-8.210\ 38\ X_2-16.951\ 48\ X_3+0.118\ 69\ X_1X_2+0.147\ 31\ X_1X_3+0.656\ 60\ X_2X_3$, 二次多项式实际方程为 $Y=433.006\ 90-7.315\ 42\ X_1-21.882\ 36\ X_2-37.874\ 70\ X_3+0.118\ 69\ X_1X_2+0.147\ 31\ X_1X_3+0.656\ 60\ X_2X_3+0.073\ 327\ X_1^2+0.455\ 73\ X_2^2+2.092\ 32\ X_3^2$ 。模型拟合结果见表 3。

通过以上拟合的方程可知, 线性和 2FI 的 $P>$

表 3 Design-Expert 软件模型拟合结果

Table 3 Fitting results of Design-Expert software model

模型类型	P 值	r^2	调整的 r^2
线性	0.212 9	0.238 7	0.095 9
2FI	0.354 9	0.361 0	0.066 1
二项式	<0.000 1	0.946 3	0.898 0

0.05, 相关系数 (r^2) 分别为 0.238 7 和 0.361 0, 表明此二类拟合方程建立的模型不显著, r^2 较低表示自变量与因变量之间的相关性较差, 方程不具代表性。采用 ANOVA 分析回归参数, 结果显示二次多

项式拟合方程 P 值 $<0.000\ 1$, r^2 为 $0.946\ 3$, 表明该模型拟合效果最好, 可用该回归模型对结果进行预测分析。由二次多项式拟合模型可知影响崩解时限的因素依次为 $L\text{-HPC}>PVPP>MCC$ 。方差分析结果见表 4。

2.6.3 效应曲面分析 应用 Design expert 8.0 软件

根据所拟合的二项式方程以崩解时限为因变量, 固定 3 个自变量之一为中值, 分别绘制各指标与影响较显著的 2 个自变量的三维效应面图, 从中筛选出最佳的辅料用量, 结果见图 2。选取最佳范围为 MCC 为 $28.30\%\sim31.70\%$, $L\text{-HPC}$ 为 $15\%\sim16\%$, $PVPP$ 为 $4.8\%\sim5.5\%$ 。

表 4 回归模型方差分析

Table 4 Variance analysis of regression model

变异来源	平方和	自由度	F 值	P 值	变异来源	平方和	自由度	F 值	P 值
模型	4 210.09	9	19.58	$<0.000\ 1$	A^2	1 549.76	1	64.88	$<0.000\ 1$
A	307.21	1	12.86	0.005 0	B^2	898.31	1	37.61	0.000 1
B	441.86	1	18.50	0.001 6	C^2	638.79	1	26.74	0.000 4
C	312.83	1	13.10	0.004 7	残差	238.86	10		
AB	276.13	1	11.56	0.006 8	失拟项	235.52	5	70.66	0.000 1
AC	78.13	1	3.27	0.100 6	纯误差	3.33	5		
BC	190.13	1	7.98	0.181 0	总和	4 448.95	19		

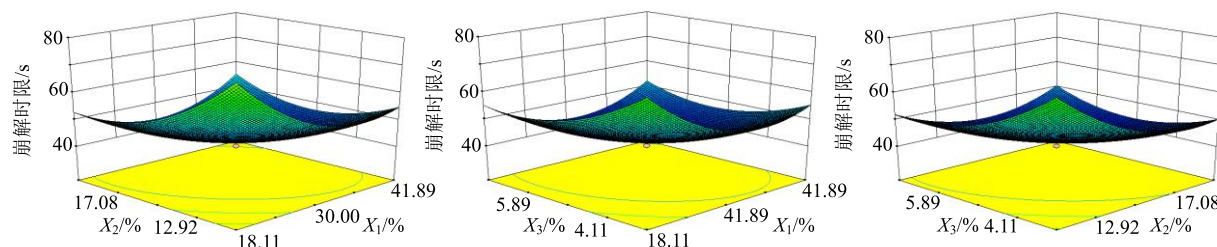


图 2 三维效应面图

Fig. 2 Three dimensional effect response surface

2.7 验证实验

依据多元非线性回归方程, 选取最佳用量范围内的较优基质处方: MCC 为 30% , $L\text{-HPC}$ 为 15% , $PVPP$ 为 5% , 预测崩解时限为 41.53 s 。按最佳工艺制备 $YZODT$ 3 批, 进行崩解时限测定, 崩解时限分别为 41.23 、 44.78 、 42.66 s , 平均崩解时限为 42.89 s , SD 为 1.79 s , RSD 为 4.16% , 与预测值的偏差为 3.27% , 崩解时限预测值与实测值偏差较小, 表明本实验建立的数学模型可用来筛选 $YZODT$ 的最优处方。

3 讨论

崩解剂作为口腔崩解片的主要辅料之一, 其品种和用量的筛选会对口腔崩解片的崩解产生直接影响。在单因素考察中, $L\text{-HPC}$ 和 $PVPP$ 的联合应用崩解效果较好, 其中 $L\text{-HPC}$ 具有较强的吸水及溶胀性, 可压性较好, 片剂易于成型, 具有崩解和粘合的双重作用, 是口崩片最常用的崩解剂; $PVPP$ 的纤维网状结构使其具有较强的吸水能力并通过强烈

的毛细管作用使药物迅速崩解, 常作为一种高效的崩解剂使用; 在实验中发现 $CCNa$ 、 $CMS\text{-}Na$ 单独使用以及与其他崩解剂联合应用时, 虽能迅速吸水溶胀, 但膨胀后在片心周围形成透明状凝胶, 阻碍了水分进一步渗透片心, 影响了最终的崩解时限, 此外 $L\text{-HPC}$ 常和 MCC 联合应用, 用于改善 MCC 溶胀性差的问题^[14], 故根据口崩片吸水和溶胀的特点进行综合考虑, 选 $L\text{-HPC}$ 和 $PVPP$ 联合应用作为 $YZODT$ 的主要崩解剂。

口崩片具有一定硬度, 便于药品的运输、储藏, 但同时对片剂的崩解产生影响。片剂硬度过大, 造成崩解时限的延长, 硬度过小则容易造成片剂脆碎度过高, 出现松片、裂片等现象。单因素实验控制口崩片硬度为 $2\sim3\text{ kg}$ 可满足崩解和脆碎度的要求。

$YZODT$ 采用湿法制粒工艺进行压片, 该工艺在物料的流动性、可压性以及片剂的片重差异和硬度上优于直接压片工艺。处方中采用阿斯巴坦和甘露醇作为主要的矫味剂, 此外还使用了柠檬酸和碳

酸氢钠协同矫味,柠檬酸的酸味一方面可以更好地掩盖药物的不良口感,另一方面可以刺激口腔加速分泌更多唾液,促进片剂的崩解;同时柠檬酸、碳酸氢钠遇水产生 CO_2 ,可加速药物崩解。

在单因素实验基础上,采用星点设计-效应面优化法进一步明确主要辅料的用量。其中MCC具有良好的流动性、可压性,其杂乱无章的海绵状的多孔管状结构受压时变为线性排列,使片剂具有较好的外观,同时水分也更易进入片剂内部,但MCC为水不溶性辅料,用量过大易造成砂砾感问题。优化后的处方为MCC 30%,L-HPC 15%,PVPP 5%,崩解时限预测值与实测值偏差较小,表明本实验建立的数学模型可用来筛选YZODT的最优处方。

参考文献

- [1] 吴雪松,许浚,张喜民,等.元胡止痛方的化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(7): 1081-1095.
- [2] 冯玥,胡金芳,邸志权,等.元胡止痛滴丸对硝酸甘油诱导大鼠实验性偏头痛的镇痛作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2016,31(4): 423-426.
- [3] 韩彦琪,许浚,张喜民,等.基于网络药理学的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制研究[J].药学学报,2016,51(3): 380-387.
- [4] 俞晓艳,原永芳.元胡止痛片联合布洛芬和维生素B1治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察[J].现代药物与临床,2015,30(10): 1251-1254.
- [5] 冯玥,朱振娜,胡金芳,等.元胡止痛滴丸对痛经模型镇痛作用的配伍合理性和比较优势研究[J].药物评价研究,2017,40(7): 917-921.
- [6] 韩彦琪,孟凡翠,许浚,等.基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究[J].中草药,2017,48(3): 526-532.
- [7] 张珂,胡晓明,马玉瑶,等.元胡止痛滴丸联合布洛芬治疗原发性痛经的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(8): 2023-2026.
- [8] Zhang H B, Zhang T J, Xu J, et al. Rapid analysis and identification of absorbed components and their metabolites of Yuanhu Zhitong Dropping Pill in rat plasma and brain tissue using UPLC-Q-TOF/MS with multivariate statistical analysis[J]. Chin Herb Med, 2016, 8(2): 154-163.
- [9] Kashyap S, Sharma V, Singh L. Fast disintegrating tablet: A boon to pediatric and geriatric[J]. Imper J Pharm Cosmetol, 2011, 1(1): 1-11.
- [10] Hirani J J, Rathod D A, Vadalia K R. Orally disintegrating tablets: A review[J]. Trop J Pharm Res, 2009, 8(2): 161-172.
- [11] 刘丹,陈倩倩,孙洪胜.口腔崩解片的制备工艺研究与应用进展[J].中国药房,2016,27(25): 3579-3582.
- [12] 姚敏娜,张伟,马宁,等.复方酪萨维口腔速崩片的制备及质量控制[J].中国医院药学杂志,2013,33(11): 849-852.
- [13] 游本刚,费香东,陆晓文,等.丹参酮II_A磺酸钠口腔崩解片的制备[J].中成药,2011,33(9): 1513-1517.
- [14] 余琳,李小芳,罗丽佳,等.中药口腔崩解片的国内外研究进展[J].成都中医药大学学报,2015,38(4): 109-113.