

文章编号 1006-8147(2016)06-0537-04

论 著

星点设计—效应面法优化五味子咀嚼片处方

李继彬,邢正英,李 晗,杨金荣,房志仲

(天津医科大学药学院,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070)

摘要 目的:以自提五味子浸膏为模型药物,应用星点设计—效应面法优化其咀嚼片处方。方法:采用湿法制粒,以处方中蔗糖、阿司帕坦、磷酸氢钙的用量为主要考察因素,以制剂的硬度、口感为评价指标,根据星点设计原理进行试验,采用多元线性回归和二次多项式方程拟合指标与影响因素之间的数学模型,经效应面法预测最佳处方。结果:采用二次多项式拟合的相关系数优于线性方程,具有较高的可信度。综合效应面优化和评估结果,最终五味子咀嚼片的最佳处方为:蔗糖用量(X_1):41%;阿司帕坦用量(X_2):1.6%;磷酸氢钙用量(X_3):40.6%。结论:通过星点设计—效应面法所建立的模型可以用于五味子咀嚼片处方的优化。

关键词 五味子咀嚼片;星点设计—效应面法;处方筛选;硬度;口感

中图分类号 R94

文献标志码 A

Optimizing the formation of schisandra chinensis chewable tablets by central composite design—response surface methodology

LI Ji-bin, XING Zheng-ying, LI Han, YANG Jin-rong, FANG Zhi-zhong

(College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics(Theranostics), Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To use the schisandra fruit extract as model drug, and the application of star design—response surface method to optimize its chewable tablet prescription. **Methods:** The wet legal system grain to the prescription, the amount of sugar, aspartame, calcium hydrogen phosphate were used as the main factors, and the appearance of the preparation, hardness, texture as the evaluation index. According to the principle of star design experiment, multiple linear regression and quadratic polynomial equation fitting index and influencing factors, a mathematical model, was used to predict the best prescription by response surface method. **Results:** The correlation coefficients of quadratic polynomial fitting were superior to those of the linear equation, with better credibility comprehensive response surface optimization and evaluation results. The best prescription for sucrose: 41%, aspartame: 1.6%, calcium hydrogen phosphate: 40.6%. **Conclusion:** Central composite design response surface method can be used in fructus schisandrae chewable tablets.

Key words schisandra chinensis chewable tablets; central composite design—response surface methodology; prescription screening; hardness; taste

五味子始记载于《神农本草经》敛肺生津、补肾养心、收敛固涩之功效,主治肺虚喘咳、津亏口渴、自汗盗汗、梦遗滑精、久泻久痢、失眠健忘、心悸怔忡,是常用中药之一^[1]。70年代初,我国临床研究发现五味子能明显降低肝炎患者血清谷丙转氨酶水平^[2],临床研究表明其中7种木脂素均能降低肝炎患者血清谷丙转氨酶水平,并由此研发出治疗肝炎的药物联苯双酯,临床上主要用于慢性肝炎的治疗。此外其还具有抗癌、抗艾滋病毒(HIV)、拮抗血小板活化因子(PAF)和抑制醛糖还原酶等多种活性^[3]。五味子作为一种新型的“药食同源”功能性保健食品,在国际上应用范围愈来愈广泛。目前市面上未见五味子单方制剂,本试验采用纯中药制剂口服

咀嚼给药,药物经咀嚼后能更好的被吸收,保证有效成分快速发挥作用,提高了生物利用度。咀嚼片(chewable tablets)是指于口腔中咀嚼后吞服的片剂^[4],是近年来发展起来的一种速效制剂。与普通片相比有以下优点:崩解时间短、分散状态好、药物溶出迅速;吸收快、生物利用度高,服用不受时间地点的限制。可咀嚼、含吮或用水分散后服用,减少了药物对胃肠道的刺激,在良好口感的基础上,加上富有吸引力的形状和色泽,从药物心理学角度考虑,更易被患者接受,尤其适合儿童、老人、中风患者及吞咽困难的患者。本试验制备了五味子咀嚼片,并通过星点设计(central composite design, CCD)—效应面法(response surface methodology)优化处方。

1 材料与方法

1.1 试药 五味子浸膏(五味子药材购自天津市中新

作者简介 李继彬(1991-),女,硕士在读,研究方向:药物制剂与质量控制;通信作者:房志仲, E-mail: fangzhizhong@tjmu.edu.cn。

药业有限公司,自提);蔗糖(苏州中泰药用辅料公司,批号:20110221);阿司帕坦;枸橼酸(天津风船化学试剂科技有限公司,批号:20110712);薄荷脑(成都科龙化学试剂厂,批号:20130502);磷酸二氢钙(分析纯,湖州展望药业有限公司,批号:20140123);PVP(ISP,批号:052299107);自制重蒸水。

1.2 仪器 单冲压片机;电热鼓风干燥箱(天津市天宇实验仪器机械厂);KQ-200KDB 型高功率数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);ALC-210.4 型电子分析天平(北京赛多利斯系统仪器有限公司);黄海 YPD-200C 片剂硬度仪(上海黄海药检仪器厂)。

1.3 试验方法

1.3.1 用法用量及制备工艺^[4] 参照 2015 年版《中国药典》中五味子用量为每天 2~6 g,根据药物特殊性质,本试验中片重最终设定为 1 g,其中五味子原料药含量为 0.43 g/g,每天 3 次,每次 2 片。采用湿法制粒,将除磷酸氢钙外的各辅料过 80 目,主药与磷酸氢钙过 60 目后,混合均匀,以 10 % PVP 醇溶液作为粘合剂制软材,24 目筛制粒,40 ℃烘箱干燥,16 目筛整粒后压片,控制硬度在 6~7 kg。

1.3.2 填充剂的筛选 五味子中含有挥发油类,吸湿性强,在处方设计时选用了磷酸氢钙,以减少吸湿性。经过大量试验摸索最终确定磷酸氢钙用量为 0.4 g/g 时,压片过程不会出现粘冲,咀嚼片的外观整洁,口服时没有砂砾感。

1.3.3 矫味剂的筛选 咀嚼片常需加入甜味剂和芳香矫味剂来改善患者用药时的口感,以利于提高顺应性^[5]。试验分别考察了蔗糖、阿司帕坦、木糖醇对五味子咀嚼片的矫味效果,结果表明蔗糖和阿司帕坦合用时,苦味明显改善。另外考察了蜜桃香精、草莓香精、枸橼酸、薄荷脑等对片剂的矫味效果,结果表明选用枸橼酸、薄荷脑后,气味凉爽,味道适宜。

1.3.4 粘合剂的筛选 中药浸膏在制备过程中对温湿度有一定要求,粘合剂和辅料选择不适合会造成颗粒黏度大,压片易粘冲。本试验采用湿法制粒制备五味子咀嚼片,选择黏度适宜的粘合剂。初步选择了 20%乙醇、75 %乙醇、10 %PVP 醇溶液进行试验。见表 1。

试验表明,采用 10 %PVP 醇溶液为粘合剂时,颗粒中细粉含量适中,颗粒均匀,且所压制的咀嚼片片面光滑,硬度适中。故选用 10 % PVP 醇溶液作为本品粘合剂。

1.3.5 评分标准的选择^[6] 由 8 人组成评定小组依据评分标准,分别对咀嚼片的口感、硬度评分,计算

总评分,具体评分标准见表 2。

表 1 黏合剂对颗粒均匀度、片剂外观的影响

Tab 1 The adhesive effect on particle uniformity, tablet appearance

黏合剂	颗粒外观	片剂外观
20%乙醇	过黏,制粒困难	难以成型
75%乙醇	黏性不足,颗粒蓬松	难以成型
10%PVP 醇溶液	黏性适中,颗粒均匀,完整	表面光滑,色泽均匀

表 2 评分标准

Tab 2 Standards for evaluation

口感	硬度/kg	评分
清凉爽口,细腻,酸甜适中	6~6.5	5
无砂砾感,较可口	6.5~7	4
有砂砾感,可接受	<6	3
砂砾感,味苦	>7	2

1.3.6 星点设计—效应面法优化处方^[7-9] 星点设计结合效应面法是近些年来药学科工作者常用的一种试验设计方法,可以集数学和统计于一体。与国内经常采用的均匀设计和正交设计相比具有精度高、预测性好、简便等优点。根据前期试验结果,以影响咀嚼片口感和硬度的主要因素蔗糖、阿司帕坦、磷酸氢钙的含量为影响因素,以硬度和口感的综合评分作为评价指标。采用三因素五水平的星点设计对五味子咀嚼片的处方进行优化。因素水平设计见表 3,根据预试验选定蔗糖的用量占处方总重(X_1)的 0~45 %,阿司帕坦的用量占处方总重(X_2)的 0~20 %,磷酸氢钙的用量占处方总重(X_3)的 20 %~45 %,以硬度、口感评分作为评价指标,进行星点设计—效应面优化法优化制剂处方,共设计 20 个试验,试验安排见表 4,其中 15~20 是重复试验。按照下列方程进行多元线性和非线性拟合。

多元线性方程: $Y=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_3$

多元非线性方程: $Y=b_0+b_1X_1+b_2X_2+b_3X_3+b_4X_1^2+b_5X_2^2+b_6X_3^2+b_7X_1X_2+b_8X_1X_3+b_9X_2X_3$

表 3 3 个考察因素的代码水平以及对应的物理量

Tab 3 Independent variables and their values in coded and physical form

因素	水平				
	-1.732	-1	0	1	1.732
X_1	0	9.5	22.5	35.5	45
X_2	0	4.2	10	15.8	20
X_3	20	25.3	32.5	39.7	45

2 结果

根据安排表进行试验,试验设计及评分结果见

表4。结果采用 SPSS19.0 软件,分别以受试者对硬度和口感的综合评分值对所选的3个因素进行多元线性回归和非线性拟合。采用 Microcal Origin8.0 软件分别绘制各指标与3个因素的三维效应面图和等高线图。

表4 试验设计及评分结果

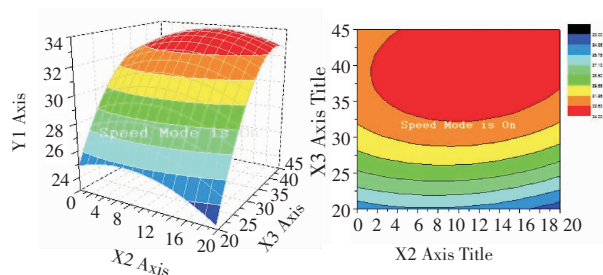
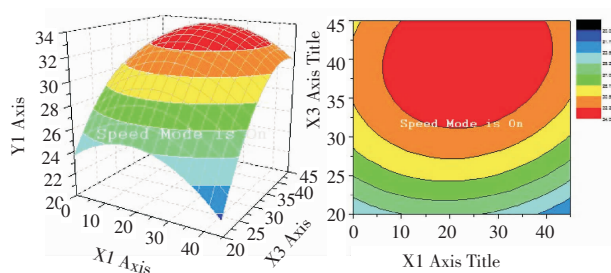
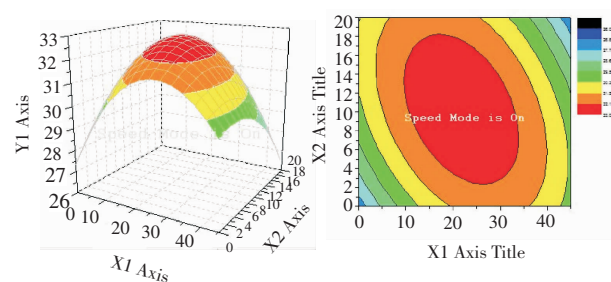
Tab 4 Design and test results

试验号	X ₁ /%	X ₂ /%	X ₃ /%	硬度评分	口感评分
1	-1	-1	-1	29	31
2	-1	1	-1	28	31
3	-1	1	1	35	31
4	-1	-1	1	33	32
5	1	1	1	32	33
6	1	-1	1	34	35
7	1	-1	-1	27	34
8	1	1	-1	26	31
9	-1.732	0	0	29	31
10	1.732	0	0	31	34
11	0	-1.732	0	31	36
12	0	1.732	0	32	30
13	0	0	-1.732	27	32
14	0	0	1.732	32	34
15~20	0	0	0	33	34

硬度综合评分(Y₁)对各指标拟合的多元线性、非线性回归方程及其复相关系数如下:Y₁=20.432-0.014X₁-0.003X₂+0.324X₃ (R²=0.712,r=0.843)

Y₁=0.224X₁+0.232X₂+1.620X₃-0.006X₁²-0.014X₂²-0.022X₃²-0.007X₁X₂+0.003X₁X₃+0.006X₂X₃-2.078 (R²=0.837,r=0.915)

多元线性回归拟合方程的复相关系数较低,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优化分析。因此采用非线性模型进行优化分析。采用 Microcal Origin 8.0 软件绘制硬度综合评分的三维效应面图和等高线图。结果见图1~3。

图1 硬度评分的效应面图和三维等高线图(X₁=22.5)Fig 1 The surface and three-dimensional contour plots of hardness grade (X₁=22.5)图2 硬度评分的效应面图和三维等高线图(X₂=10)Fig 2 The surface and three-dimensional contour plots of hardness grade (X₂=10)图3 硬度评分的效应面图和三维等高线图(X₃=32.5)Fig 3 The surface and three-dimensional contour plots of hardness grade (X₃=32.5)

从图中可以看出蔗糖(X₁)、阿司帕坦(X₂)、磷酸氢钙(X₃)的用量对咀嚼片的硬度均有一定的影响,在一定范围内,试验者对咀嚼片硬度的评分较高。根据效应面优选出的3个因素最佳处方范围为:X₁:10%~35%;X₂:1%~18%;X₃:32.5%~45%。

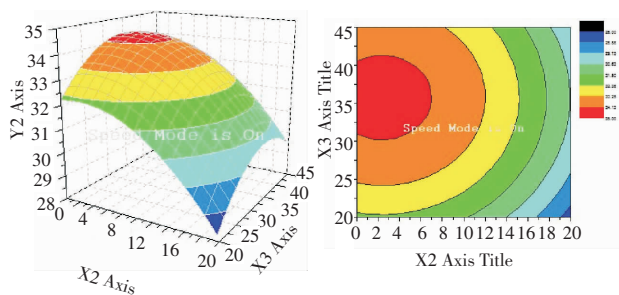
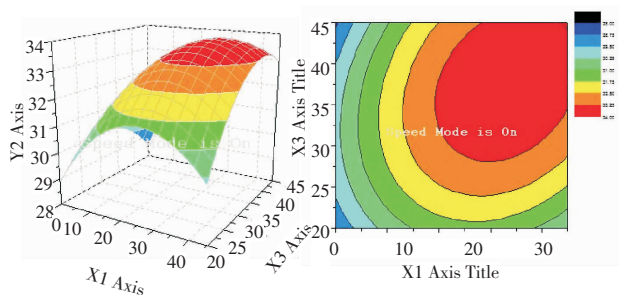
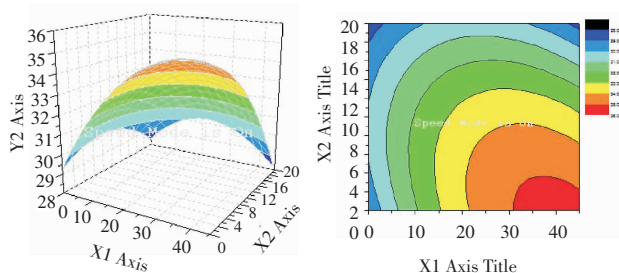
口感综合评分(Y₂)对各指标拟合的多元线性、非线性回归方程及其复相关系数如下:

Y₂=30.584+0.073X₁-0.202X₂+0.074X₃ (R²=0.780,r=0.883)

Y₂=20.260+0.215X₁+0.215X₂+0.569X₃-0.004X₁²-0.013X₂²-0.009X₃²-0.007X₁X₂+0.003X₁X₃+(4.040E-9)X₂X₃ (R²=0.899,r=0.948)

多元线性回归拟合方程的复相关系数较低,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优化分析。因此采用非线性模型进行优化分析。采用 Microcal Origin 8.0 软件绘制口感综合评分的三维效应面图和等高线图。结果如图4~6。

从图中可以看出蔗糖(X₁)、阿司帕坦(X₂)、磷酸氢钙(X₃)的用量对咀嚼片的口感均有一定的影响,在一定范围内,试验者对咀嚼片口感的评分较高。根据效应面优选出的3个因素最佳处方范围为:X₁:20%~45%;X₂:0~4%;X₃:27.5%~41%。

图4 口感评分的效应面图和三维等高线图($X_1=22.5$)Fig 4 The surface and three-dimensional contour plots of taste grade ($X_1=22.5$)图5 口感评分的效应面图和三维等高线图($X_2=10$)Fig 5 The surface and three-dimensional contour plots of taste grade ($X_2=10$)图6 口感的效应面图和三维等高线图($X_3=32.5$)Fig 6 The surface and three-dimensional contour plots of taste grade ($X_3=32.5$)

3 讨论

糊精与淀粉配合用作填充剂时,有黏合作用。

但容易造成片面麻点或使药物溶出迟缓,易影响药物含量测定。蔗糖粉为片剂优良的稀释剂,有矫味和黏合作用,可以增加片剂的硬度和片面光滑度。笔者也曾单独选用阿司帕坦作为矫味剂,但达到理想的矫味效果时,口感过于甜腻。因此选用阿司帕坦配合蔗糖使用。综合以上两个考察指标所优选出的最佳处方范围,取两个范围的交集,得出处方优化最终处方,根据口感适量增加蔗糖用量,最终的处方:蔗糖用量(X_1):41%;阿司帕坦用量(X_2):1.6%;磷酸氢钙用量(X_3):40.6%。

在药学制剂工艺和处方筛选过程中,常需要同时考察多个因素对结果的影响并进行优化。试验中用到的星点设计解决了均匀设计以及正交设计中存在的试验精度不高,试验取值仅仅是接近最佳取值,不能灵敏考察各因素的交互作用等问题^[10],同时具有操作简单,试验次数较少的优势,因此国内外近年来常用此法进行试验设计,并广泛用于制剂研究、中药炮制、制粒和提取等工艺研究中。

参考文献:

- [1] 王浴生. 中药药理与应用[M]. 北京:人民卫生出版社,1983:177-177
- [2] 江怡琳,杜萍,毕珊珊. 五味子有效成分的研究[J]. 科技创新导报,2013,34(2):20
- [3] 仰榴青,吴向阳,徐佐旗,等. 五味子及其制剂中木脂素类成分含量测定的研究进展[J]. 中国中药杂志,2005,30(9):650
- [4] 刘英. 中药制剂掩味方法概述[J]. 亚太传统医药,2012,8(8):214
- [5] 杨建宏,吴莹,李治芳,等. 枸杞多维钙咀嚼片的处方筛选及制备工艺的优化[J]. 天津药学,2009,21(6):5
- [6] 刘逊,陈俭清,李明雁,等. 星点设计-效应面法优化连翘颗粒剂的制备工艺研究[J]. 东北农业大学学报,2012,43(6):130
- [7] 陈飞,邢雪飞,白雪,等. 星点设计-效应面法优选欣宁泡腾片提取工艺[J]. 中草药,2014,45(11):1566
- [8] 施明毅,李建利,谢燕,等. 星点设计-效应面法优选冠心康胶囊挥发油提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):47
- [9] 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,2007,24(6):455

(2015-11-18 收稿)