

混料设计在 SAS 软件中的实现及其在优化断血流分散片处方配比中的应用 *

★ 王跃生¹ 查青林² 王金钱¹ 傅国强¹ 张爱玲¹ 陈银芳¹ (1 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心 南昌 330006;2 江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:介绍混料设计在 SAS 软件中的实现过程及其在优化断血流分散片制剂工艺成型处方中的应用。方法:以分散均匀性、吸光度为指标,采用混料设计试验对断血流分散片处方中药粉、填充剂(微晶纤维素)、崩解剂(交联聚维酮和低取代羟丙基纤维素)的配比进行优化。结果:优化试验共进行了 10 组,通过直观分析确定断血流分散片的最佳工艺处方为药粉:微晶纤维素:交联聚维酮:低取代羟丙基纤维素 = 55:22.5:16:4,此条件在验证试验中得到了证实。结论:应用混料设计优化分散片工艺处方配比,可大大减少试验次数,且结果直观、准确。

关键词:混料试验;SAS 软件;中药分散片;断血流

中图分类号:TQ 460.6 **文献标识码:**A

The Accomplishment of Mixture Design with SAS Software and Its Application in Optimizing the Proportion of Technology Prescription of Duanxueliu Dispersible Tablets

WANG Yue-sheng, ZHA Qing-lin, WANG Jin-qian, FU Guo-qiang, ZHANG Ai-ling, CHEN Yin-fang

1. National Pharmaceutical Engineering Research Center, Nanchang 330006

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006

Abstract: Purpose: Introduce an useable method of mixture design in realization with SAS software and optimizing the handicraft molding prescription of Herba Clinopodii Dispersible Tablets. Method: Compare with disperse homogeneity, attract luminosity being indexs, adopt a trial of mixture design to optimize agents of the handicraft molding prescription of Herba Clinopodii Dispersible Tablets, to include bulking agent (cellulose microcrystallisate, MCC), disintegrating agent (polyvinylpolypyrrolidone, PVPP and low-substituted hydroxypropyl cellulose, LHPC). Result: Carry out optimizing trial 10 sets together, get the best handicraft molding prescription, MCC:PVPP:LHPC = 55:22.5:16:4. Conclusion: Use mixture design to optimize the handicraft molding prescription of dispersible tablets, we can reduce the trial times and the results.

Key Words: Mixture design; SAS software; Dispersible Tablets of traditional Chinese medicine; Herba Clinopodii

在中药研究中,经常遇到这样一些问题,如多味中药组成的复方,各组成中药之间以什么样的比例配伍能达到最佳药理效应?在中药制剂工艺中,不同辅料和药粉之间的以什么样的比例配比既能节约生产成本,又能符合药品生产的要求?等等。这些问题归纳起来即是总体各组成成分比例与要考察指标之间关系的问题。既往研究中,采用最多的方法是“瞎子爬山法”,即在考察某一成分对考察指标的影响时,固定其他因素的水平,通过试验得到考察因素的最优水平,依此逐步考察其他成分的最优水平,将各成分的最优水平组合在一起即是最终的处方配比^[1]。这种方法之所以叫做“瞎子爬山”法,是因为每次对非考察因素固定在一个什么样的

水平是盲目的,当然,在此基础上得到的要考察因素的最优水平也就带有一定的盲目性,就如瞎子爬山,爬上了一个小山坡的坡顶,就以为是大山的顶了。

针对上述问题,很多研究者提出了混料设计的模型,自 Scheffe 于 1958 年提出单纯形格子设计以来,混料回归设计的理论和它的应用都有很大发展。人们针对各种数学模型、试验区域与各种意义下的“最优化”提出了各种设计方法与分析计算法,从而使混料回归设计在工业、农业和科学试验中都得到广泛的应用。然而,尽管混料设计的理论并不复杂,但因其结果回归分析及直观展示需要进行复杂的数学运算,因此,在制药行业并没有得到普及。本文通过介绍混料

* 基金项目:国家十一五科技支撑项目(No.2006BAI09B08)。

作者简介:王跃生,教授,博士生导师。

设计在 SAS 软件中的实现过程及其在优化断血流分散片工艺处方中的应用,以期推进其在中药研究的应用,提高中药制剂研究的水平。

1 混料设计在 SAS 软件中的实现过程

SAS 系统全称为 Statistics Analysis System, 最早由北卡罗来纳大学的两位生物统计学研究生编制。该软件是世界著名的统计分析软件, 其在统计分析上的应用, 想必每个科研工作者均有所闻。本文主要介绍其在混料设计中的应用。

1.1 进入试验设计平台

SAS 软件提供了试验设计平台, 可通过两种方式进入:(1)在命令栏中输入“ADX”, 然后按回车键;(2)点击菜单“Solutions>>Analysis>>Design of Experiments”。

1.2 混料设计与分析过程

进入试验设计平台后, 点击工具栏上的“New Mixture Design”图标, 进入混料设计界面, 点击“Define Variable”按钮定义要考察的变量名, 并输入变量的最低和最高水平, 接下来点击“ok”返回混料设计主界面; 然后点击“Select Design”按钮选择设计模型, 选择完毕点击“ok”返回主界面, 此时 SAS 软件已经给出了试验设计的水平组合。

试验者根据 SAS 软件给出的试验设计方案进行试验, 并将结果输入相应的反应变量下, 点击“Fit”按钮, SAS 软件自动进行回归分析, 并给出回归方程的各参数及显著性检验结果。选择纳入分析的参数, 点击“ok”回到主界面, 然后点击“Optimize”按钮进行优化分析, 在优化分析中, SAS 软件提供了预测概貌图、等直线图等图形, 试验者可根据预测图形直观地选择最优配比。

2 断血流分散片工艺处方优化

断血流是唇形科植物荫风轮 *Clinopodium polycephalum* (Vaniot) C. Y. Wu et Hsuan 或风轮菜 *Clinopodium chinensis* (Benth) O. Kuntze 的干燥地上部分, 性味微苦、涩、凉; 有凉血、止血之功效。^[2] 临床主要用于妇科功能性子宫出血、月经过多、药流后出血等症, 也用于尿血、便血、牙龈出血、鼻衄、单纯性紫癜、原发性血小板紫癜等。^[3]

2.1 试药与仪器 交联聚维酮(PVPP, 上海昌为医药辅料技术有限公司); 微晶纤维素(MCC, 山东聊城阿华制药有限公司); 低取代羟丙基纤维素(LHPC, 山东聊城阿华制药有限公司); 微粉硅胶(上海昌为医药辅料技术有限公司); 安赛蜜(张家港浩波化学品有限公司); 硬脂酸镁(山东聊城阿华制药有限公司); HLY10 型混合制粒机(中外合资上海天祥健台制药机械有限公司); HD5 型多用运动混合机(江南制药机械有限公司); 101-3-BS 型电热恒温鼓风干燥箱(上海跃进医疗器械厂); CFZ3.2BD 型低温除湿机(江苏春兰除湿设备有限公司); THP-10 花篮式压片机(上海天祥制药机械有限公司); YD-20 智能片剂硬度仪(天津大学无线电厂); ZB-IC 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂)。

2.2 方法与结果

2.2.1 混料设计的参数设置 在选定填充剂和崩解剂种类的条件下, 本实验综合考虑断血流药粉、MCC、PVPP 和 LHPC 用量配比对片剂分散均匀性及溶出影响, 根据辅料用量

极限原理, 设计因素和水平如表 1:

表 1 混料实验因素和水平表

因素	物料	最低值	最高值
X1	药粉	0.4	0.7
X2	MCC	0.1	0.4
X3	PVPP	0.05	0.25
X4	LHPC	0	0.25

2.2.2 混料实验 将以上因素和水平, 经 SAS 统计软件设计, 共给出 10 组混合实验, 根据所给出的实验方案按确定的方法制粒, 压成 1.6 g/片, 检测崩解时间和吸光度。方案与结果见表 2。

表 2 实验方案与结果

实验号	X1	X2	X3	X4	崩解时间/min	吸光度
1	0.4000	0.1000	0.2500	0.250	1.8	2.102
2	0.4000	0.2250	0.2500	0.125	0.7	2.134
3	0.4000	0.3000	0.0500	0.250	1.4	2.352
4	0.4000	0.4000	0.2000	0.000	0.6	2.051
5	0.4750	0.4000	0.0500	0.075	1.9	2.815
6	0.5667	0.2667	0.1667	0.000	1.8	2.232
7	0.6000	0.1000	0.0500	0.250	7.5	3.283
8	0.6500	0.1000	0.2500	0.000	2.8	2.001
9	0.7000	0.1000	0.1250	0.075	8.4	2.082
10	0.7000	0.2500	0.0500	0.0001	3.0	1.432

统计分析得出回归方程:

$$\text{崩解时间} = 2.931.276 \times X_1 + 832.829 \times X_2 + 8605.02 \times X_3 + 3182.505 \times X_4 - 6257.212 \times X_1 \times X_2 - 20967.24 \times X_1 \times X_3 - 9188.529 \times X_1 \times X_4 - 6438.918 \times X_2 \times X_3 - 3491.749 \times X_2 \times X_4 - 9256.689 \times X_3 \times X_4$$

$$\text{吸光度} = 3.581.943 \times X_1 - 0.912.333 \times X_2 - 3.303.163 \times X_3 - 17.703.1 \times X_4 + 20.333.56 \times X_1 \times X_2 + 25.688.1 \times X_1 \times X_3 + 53.039.06 \times X_1 \times X_4 - 9.988.439 \times X_2 \times X_3 + 6.475.649 \times X_2 \times X_4 + 4.469.395 \times X_3 \times X_4$$

对回归结果进一步进行优化分析, 图 1 为各因素对崩解时间和吸光度影响的预测概貌图, 由图 1 可知, 药粉用量越大, 崩解时间越长, 在用量 54.6% 条件下吸光度达到最高值。辅料中 PVPP 对崩解的影响最大, 随 PVPP 用量的加大, 崩解时间越短。MCC 和 LHPC 对崩解时间的影响呈倒抛物线型。

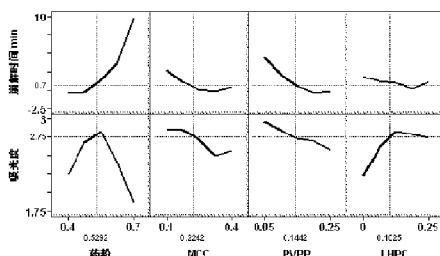


图 1 各因素对崩解时间和吸光度影响的预测概貌图

选定药粉用量比例为 55%, 其余辅料对崩解时间和吸光度的影响见图 2。从图 2 可知, PVPP 是影响崩解的最大因素, 由于其价格昂贵, 其用量应越少越好, 为达到崩解的要

求,选择崩解时间在 1~2 分钟之间,此时 PVPP 用量比例在 10%~18% 之间。

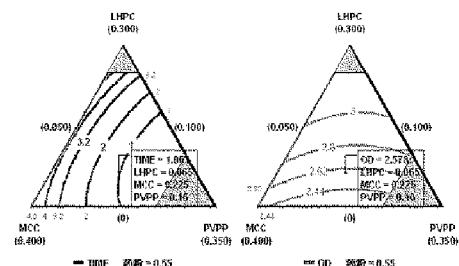


图 2 各因素对崩解时间和吸光度影响的等值线图

2.2.3 验证实验 依据统计分析,本实验对以上结果进行验证,并确定处方用量。方法如下:

确定药粉用量比例为 55%, PVPP 比例范围为 10%~18% 之间,仍采用混料实验设计方案进行试验,因药粉量已固定为 0.55,其余各因素在进行混料试验安排时将物料的实际比值除以 0.45 转换为混料设计比值,各因素水平见表 3:

表 3 验证实验因素和水平表

因素	物料	实际比值		混料设计比值	
		最低值	最高值	最低值	最高值
X1	MCC	0.1	0.4	0.222	0.889
X2	PVPP	0.1	0.18	0.222	0.400
X3	LHPC	0	0.25	0.000	0.556

将混料设计比值作为混料试验设计因素的低限和高限值,选择单纯重心混料模型安排试验,根据所给出的实验方案按确定的方法制粒,压成 1.6 g/片,检测崩解时间和吸光度。试验方案和结果见表 4。

表 4 验证实验方案与结果

实验号	混料设计比值			实际比值			药粉	崩解时间(分钟)	吸光度
	X1	X2	X3	X1	X2	X3			
1	0.222	0.222	0.556	0.0999	0.0999	0.2502	0.55	2.8	2.571
2	0.222	0.4	0.378	0.0999	0.18	0.1701	0.55	1.1	2.352
3	0.411	0.4	0.189	0.18495	0.18	0.08505	0.55	0.9	2.283
4	0.4555	0.311	0.2335	0.204975	0.13995	0.105075	0.55	1.8	2.247
5	0.5	0.222	0.278	0.225	0.0999	0.1251	0.55	2.1	2.095
6	0.6	0.4	0	0.27	0.18	0	0.55	1.2	2.101
7	0.778	0.222	0	0.3501	0.0999	0	0.55	2.6	1.986

根据表 4 结果将各因素对崩解时间和吸光度影响做等直线图(见图 3),从图 3 可知,交联聚维酮用量大于 11% (混料设计比值为 0.244) 时,片剂分散均匀性和吸光度都符合要求,与第一次结果相映证。从经济和成型角度出发,本方选择药粉用量为 55%, MCC 用量 22.5%, PVPP 用量 16%, LHPC 用量 4% 为最佳,此时崩解时间为 1.4 分钟,吸光度为 2.182。

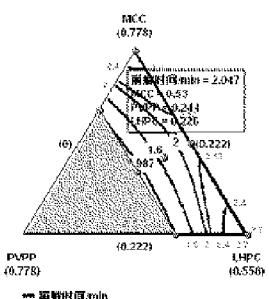


图 3 验证试验结果中各因素对崩解时间和吸光度的影响

取上述处方进行二次验证,方法如下:

取药粉 55 g, MCC 22.5 g, PVPP 8 g, LHPC 4 g, 安赛蜜 1.5 g, 混匀, 加入 5% PVPK₃₀ 40% 乙醇溶液制粒, 干燥整粒, 加入 PVPP 8 g, 微粉硅胶 0.5 g, 硬脂酸镁 0.5 g, 混匀, 压成 1.6 g/片, 检测分散均匀性和吸光度, 重复 2 次, 结果见表 5:

表 5 二次验证实验结果($n=2$)

药粉	MCC	PVPP	LHPC	安赛蜜	微粉硅胶	硬脂酸镁	崩解时间	通过二号筛的量	吸光度
55 g	22.5 g	16 g	4 g	1.5 g	0.5 g	0.5 g	1.51 min	全部	2.210
							1.49 min		2.218

二次验证结果表明,上述处方制成的片剂符合要求。

3 讨论

通过研究,得到断血流分散片处方最优配比为药粉、MCC、PVPP 和 LHPC 的比例为 55:22.5:16:4,此条件成本最低,服用量最小,药片外观及分散性能最佳。

本试验成功的将混料试验用于断血流分散片工艺处方的优化,结果表明采用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] 李眉. 分散片在新药报批药学部分存在的几个问题[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(12): 7 941
- [2] 国家药典委员会主编. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005. 608
- [3] 蒋凌云. 断血流研究进展[J]. 基层中药杂志, 1999, 13(3): 48~50

(收稿日期: 2007-01-06)