

星点设计-效应面法优化盐酸普罗帕酮缓释片处方

王利胜, 程龙, 吴阳, 张升, 田瑶(广州中医药大学中药学院, 广州 510006)

摘要: 目的 采用星点设计-效应面法优化盐酸普罗帕酮缓释片的处方。方法 以羟丙基甲基纤维素、乳糖的用量为考察因素, 体外累积释放度为考察指标, 选用星点设计-效应面法优化处方, 并对结果进行验证。结果 优化处方中羟丙基甲基纤维素和乳糖的用量分别为 31.19%~32.16%, 8.67%~14.7%, 预测值与实测值的偏差均在 6%以内。结论 通过星点设计-效应面法建立的模型可用于盐酸普罗帕酮缓释片的优化, 所建立的数学模型具有准确的预测性。

关键词: 盐酸普罗帕酮; 星点设计-效应面法; 羟丙基甲基纤维; 缓释片

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)11-0998-04

Optimization of Propafenone Hydrochloride Sustained-release Tablets by Central Composite Design and Response Surface Methodology

WANG Lisheng, CHENG Long, WU Yang, ZHANG Sheng, TIAN Yao(College of Chinese Pharmacy, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the formulation of propafenone hydrochloride sustained-release tablets by central composite design/response surface methodology. **METHODS** The formulation of propafenone hydrochloride sustained-release tablets was optimized using the amount of HPMC and lactose as factors and with accumulative release rate as index. The optimized results were validated. **RESULTS** Optimized formulation was 31.19%-32.16% by HPMC and 8.67%-14.7% by lactose. Bias between the observed and predicted values was within 6%. **CONCLUSION** The model developed by central composite design/response surface methodology can be used for the optimization of propafenone hydrochloride sustained-release tablets formulation. Established model has good predictive accuracy.

KEY WORDS: propafenone hydrochloride; central composite design/response surface methodology; HPMC; sustained-release tablet

盐酸普罗帕酮(propafenone hydrochloride, PH)又名心律平, 为广谱抗心律失常药, 适用于预防或治疗室性或室上性异位搏动, 疗效确切, 起效迅速^[1]。药动学研究表明, 该药血浆半衰期 3~4 h, 日服 4~6 次, 患者顺应性差, 且血药浓度波动较大。已有报道将其制成缓释制剂^[2-8]以减少用药次数和血药浓度的波动。星点设计(central composite design, CCD)是在析因设计的基础上, 加上星点及中心点而形成的试验次数少、并可进行线性或非线性拟合的试验设计方法^[9], 在制剂处方和工艺的优化中得到一定范围的应用。本研究拟以 HPMC 为骨架材料, 运用星点设计-效应面法优化盐酸普罗帕酮缓释片处方, 研制成日服 2 次的缓释片。

1 仪器与试药

戴安 P680 高效液相色谱仪(美国戴安公司, P680 高压恒流泵, UVD170U 检测器, Chromeleon 色谱工作站); AUY120D 分析天平(SHIMADZU); 9030A 电热鼓风干燥箱(上海精密仪器仪表有限公司); TDP-5E 单冲压片机(上海天凡药机制造厂);

KYR-C806 智能药物溶出仪(北京中西科仪科技有限责任公司)。

PH 标准品(中国药品生物制品检定所, 批号: 101190-201101, 纯度: 99.8%); PH 原料药(珠海远城医药化工有限公司, 含量质量分数≥99.5%, 200 目); 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 美国 DOW 化学公司); 一水乳糖(lactose, 荷兰 DMV 国际有限公司, 200 目); 聚维酮 K30(PVP, 美国 ISP); 硬脂酸镁(上海运宏化工)。

2 方法与结果

2.1 缓释片的制备

原辅料过 100 目筛。称取处方量的 PH 与 HPMC K100LV、乳糖混匀后以适量 5% PVP K30 醇溶液制软材, 20 目挤压制粒, 65 °C 干燥 1.5 h, 20 目整粒, 加入 0.5%硬脂酸镁混匀压片。每片含主药 225 mg, 硬度控制在 60~80 N。

2.2 释放度的测定

2.2.1 检测波长的选择 精密称取 PH 标准品 1.05 mg, 用 pH6.8 的磷酸缓冲液制成浓度为 1.05

作者简介: 王利胜, 男, 博士, 教授, 硕导 Tel: (020)39358043

E-mail: wlis68@126.com

mg·L⁻¹的贮备液。200~800 nm 扫描,药物在 248 nm 处有最大吸收,同法测定辅料在此波长无干扰。

2.2.2 色谱条件 色谱柱: Dikma ODS C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 0.03 mol·L⁻¹ (NH₄)₂HPO₄-乙腈(65:35); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 254 nm; 柱温: 25 ℃; 进样量: 10 μL。

2.2.3 标准曲线的制备 精密吸取贮备液,按不同比例稀释,得到浓度分别为 4.62, 7.7, 15.4, 30.8, 46.2 mg·L⁻¹ 的溶液,按“2.2.2”项下色谱条件进样测定。以浓度(X)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标,制备标准曲线,得回归方程 $Y=5\ 675.5X+7\ 567.7(r=0.999\ 9)$ 。结果表明,PH 在 4.62~46.2 mg·L⁻¹ 内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.4 精密度与稳定性试验 将浓度为 4.62, 15.4, 46.2 mg·L⁻¹ 的标准溶液,1 d 内测定 5 次,求得日内精密度 RSD<0.45%; 1 d 测定 1 次,测定 5 d,求得日间精密度 RSD<0.87%; 1 d 内分别于 0, 2, 4, 8, 12 h 进样,记录峰面积,结果 RSD<1.52%(n=6),表明标准溶液在 12 h 内稳定。

2.2.5 回收率试验 精密称取已知含量的 PH 缓释片粉末 9 份,分别加入 80%, 100%, 120% 的 PH 标准品制备供试品溶液,按前法测定,计算回收率。结果平均回收率为 99.75%, RSD=1.50%(n=6)。

2.2.6 释放度试验 采用转篮法。以 900 mL pH 6.8 的人工肠液为释放介质,转速 50 r·min⁻¹, 温度 37 ℃,分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 取样 1 mL 并补充等量等温溶剂。将续滤液稀释后按前法进样、测定,计算不同时间点的累积释放度。

2.3 处方优化

由单因素试验可知,乳糖(A)和 HPMC K100LV(B)的用量是影响缓释片释放性能的主要因素,故作为考察因素,其范围分别为 A: 5%~30%; B: 20%~40%; 采用 2 因素 5 水平的星点设计进行优化,以缓释片在 1, 4, 8, 12 h 的累积释放度(Q_{1h}、Q_{4h}、Q_{8h}、Q_{12h})作为评价指标,利用 Design Expert 8.0 安排实验,并对结果进行分析。因素及水平表见表 1,实验安排和结果见表 2。

表 1 试验因素及水平表

Tab 1 Factors and levels of the experiment

因素	水平				
	-1.414	-1	0	1	1.414
A (HPMC, %)	20	22.93	30.00	37.07	40
B (Lactose, %)	5	8.66	17.50	26.34	30

表 2 试验安排和结果

Tab 2 Factors and results of central composite design

序号	A/%	B/%	Q _{1h} /%	Q _{4h} /%	Q _{8h} /%	Q _{12h} /%
1	8.66	22.93	23.71	59.15	100.00	100.00
2	26.34	22.93	21.19	51.77	100.00	100.00
3	8.66	37.07	14.86	33.60	60.93	66.85
4	26.34	37.07	14.07	29.73	66.59	77.32
5	5.00	30.00	17.69	43.60	88.42	98.99
6	30.00	30.00	14.39	39.15	83.18	94.54
7	17.50	20.00	28.58	65.07	100.00	100.00
8	17.50	40.00	14.44	29.15	59.10	66.22
9	17.50	30.00	16.64	42.35	83.71	95.59
10	17.50	30.00	17.48	41.72	77.84	87.32
11	17.50	30.00	17.90	42.35	82.14	92.35
12	17.50	30.00	16.69	40.30	85.38	95.59
13	17.50	30.00	16.69	40.20	85.39	95.59

2.4 模型拟合

以乳糖和 HPMC 用量为自变量,药物在 1, 4, 8, 12 h 的释放度为因变量,进行多元线性回归和二次多项式回归,对各项系数进行 t 检验,剔除 P>0.05 的项。以拟合优度(r)和置信度(P)作为模型判定标准,选取最佳回归模型。结果见表 3。

表 3 回归分析结果

Tab 3 Results of regression analysis

模 型	相关系数(r)	P
Q _{1h} Q _{1h} =18.03-A-4.5B	0.802 6	0.000 3
Q _{1h} Q _{1h} =17.08-A-4.5B+0.43AB-0.6A ² +2.14B ²	0.969 3	<0.001
Q _{4h} Q _{4h} =42.93-2.19A-12.3B	0.940 3	<0.001
Q _{4h} Q _{4h} =41.38-2.19A-12.3B+0.88AB-0.17A ² +2.69B ²	0.987 2	<0.001
Q _{8h} Q _{8h} =82.51-0.22A-16.29B	0.939 5	<0.001
Q _{8h} Q _{8h} =82.89-0.22A-16.29B+1.42AB+1.26A ² -1.87B ²	0.932 8	<0.001
Q _{12h} Q _{12h} =90.03+0.52A-12.95B	0.711 1	0.000 8
Q _{12h} Q _{12h} =93.29+0.52A-12.95B+2.62AB+0.76A ² -6.06B ²	0.878 0	0.000 7

由表 3 可知, Q_{1h}、Q_{4h}、Q_{12h} 二次多项式模型的拟合效果较好,而 Q_{8h} 线性模型拟合较好。根据上述所确立的模型,分别绘制 A、B 对各评价指标的效应面和等高线图,见图 1。

由图 1 可知, HPMC 和乳糖的用量对药物的释放有重要影响。HPMC 用量较小时,前期释放过快;用量较大时,后期释药不足;乳糖作为致孔剂,随着其用量的增加,释放加快。

2.5 效应面优化

本实验预期目标为研制 12 h 给药 1 次的 PH 缓释片。为了达到理想的释药效果,将各时间点的最佳释放区域确定为: Q_{1h}10%~20%、Q_{4h}40%~50%、Q_{8h}80%~90%、Q_{12h}90%~100%。等高线叠加图可以直观的描绘出符合要求的辅料配比最佳区域。阴影区域为 PH 缓释片最佳处方所在区域,结果见图 2。

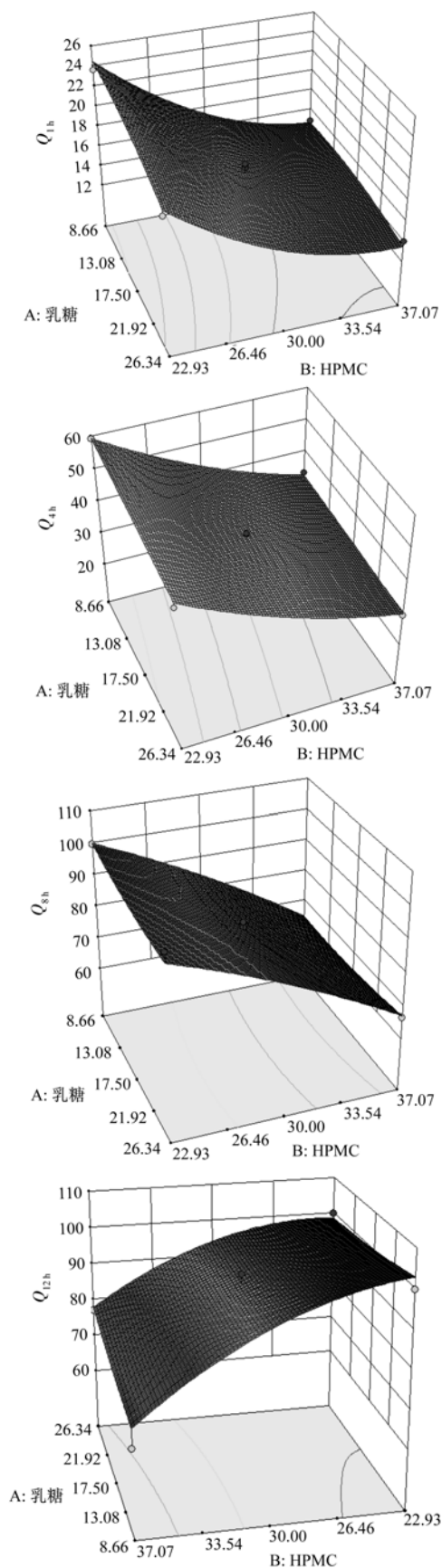


图1 Q_{1h} 、 Q_{4h} 、 Q_{8h} 、 Q_{12h} 对因素 A、B 的效应面图
Fig 1 Predicted response surface of Q_{1h} , Q_{4h} , Q_{8h} , Q_{12h} as a function of factor A and factor B

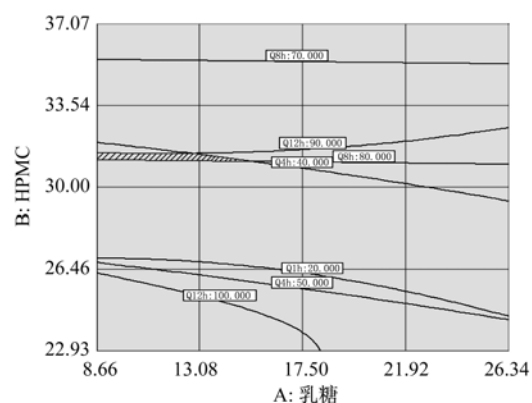


图2 处方优化的重叠等高线图

Fig 2 Overlay contour plot of PH sustained release tablets formulation optimization

由图 2 可知, 因素 A、B 最佳处方范围分别为: 31.19%~32.16%, 8.67%~14.7%。

2.6 最优区域处方验证

在最优处方区域内任选 3 个处方(处方组成见表 4), 按“2.1”项下方法制备、测定并计算指标的偏差值。结果显示优化处方在各个时间点的累积释放度的实际值和预测值较接近(偏差<6%), 证明星点设计-效应面法所建立的模型预测性良好, 可较好的应用于本处方的优化。优化处方的体外释药实测值与预测值结果见表 5。

表 4 3 个最佳处方

Tab 4 Three best formulation

处方	HPMC 用量/%	乳糖用量/%
处方 1	31.31	8.83
处方 2	31.43	12.66
处方 3	31.20	14.28

表 5 优化处方评价指标的预测值和实测值

Tab 5 Predicted and observed values of the optimum formulation

处方序号	时间/h	测定值	预测值	误差/%
1	1	15.33	15.15	1.21
	4	41.35	40.00	3.37
	8	77.37	75.93	1.89
	12	99.83	99.18	0.66
2	1	15.59	15.24	2.29
	4	44.49	43.89	1.37
	8	90.04	88.69	1.52
	12	97.95	97.04	0.94
3	1	17.37	16.68	4.11
	4	44.23	43.33	2.07
	8	88.31	84.19	4.89
	12	97.97	97.09	0.91

2.7 释放介质对释放的影响

按最优处方制备盐酸普罗帕酮缓释片, 分别以 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 溶液、pH 6.8 的人工肠液和

pH 7.4 的磷酸盐缓冲溶液, 考察不同释放介质对药物释放行为的影响, 结果见图 3。采用 f_2 法^[10] 进行相似性判断, 结果见表 6。表明溶出介质对药物的释放行为无显著性影响。

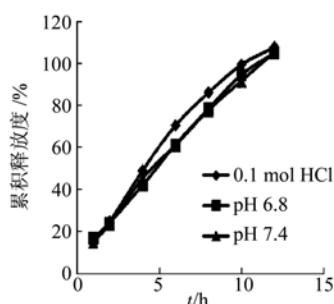


图 3 释放介质对药物释放的影响($n=3$)

Fig 3 Effect of different media on drug release ($n=3$)

表 6 相似性分析

Tab 6 Analog analysis

介质 1	介质 2	f_2
0.1 mol·L ⁻¹ HCl	pH 6.8 人工肠液	67.6
0.1 mol·L ⁻¹ HCl	pH 7.4 磷酸盐缓冲液	66.7
pH 6.8 人工肠液	pH 7.4 磷酸盐缓冲液	88.2

3 讨论

根据 SRC PhysProp Database 报道^[11], PH(CAS Number 034183-22-7)在水中的溶解度为仅为 93.3 mg·L⁻¹, 无法达到漏槽条件。前期处方前研究结果显示其在 0.1 mol·L⁻¹ 的人工胃液、pH 6.8 的人工肠液和 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中溶解度分别为 3 626, 3 525, 2 575 mg·L⁻¹, 均满足漏槽条件。释放度方法学考察结果显示, 药物在人工肠液中稳定, 对测量无干扰, 且不同释放介质的释放曲线相似, 故选人工肠液作为释放介质。

PH 原料药堆密度大, 流动性差且用量较多, 与辅料混合直接压片, 成型困难, 片中差异较大, 体外释放曲线重复性差。采用湿法制粒, 显著改善了其可压性和流动性, 缓释片硬度在 60~80 N 内, 可达到理想的释药效果。

以 HPMC 为骨架材料制成的凝胶型骨架片, 药物释放多呈现先快后慢的趋势^[12], 本研究加入乳糖以调节药物释放^[13], 制成释药效果较好的 PH 亲水凝胶型骨架片。通过三维效应面分析可知, 当 HPMC 用量增加时, 药物的释放速率减慢, 累积释放度减少。其原理是 HPMC 水合后形成的凝胶屏障, 用量越大, 凝胶强度越大, 溶蚀速度减慢, 导致药物的释放缓慢, 不完全; 乳糖的加入, 能够调节药物的释放速率, 原因是乳糖为水溶性

物质, 能在凝胶层中形成孔道, 减小药物的扩散阻力, 增加药物扩散途径, 以达到理想的释放效果。

通常在处方优化中, 效应与因素之间的关系在最佳处方附近变得十分敏感, 细微的改变会造成指标的较大变动。本实验采用星点设计-效应面法, 在预实验的基础上对处方进行优化, 通过模型的拟合, 量化各因素之间的相互作用; 通过三维效应图和二维等高线图, 得到较佳处方范围, 所制缓释片达到了预期的目标。验证分析证明所建立的模型具有较好的预测性。

REFERENCES

- [1] LIU Z Y. 50 Cases clinical analysis of propafenone hydrochloride in the treatment of cardiac arrhythmia [J]. Chin J Mod Drug Appl (中国现代药物应用), 2008, 2(14): 32-33.
- [2] YIN L F, GENG W J, ZHOU J P, et al. Preparation and optimization of sustained-release tablets of propafenone hydrochloride β -CD inclusion complex [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2010, 19(18): 1657-1668.
- [3] YU J, ZOU M J, HAO X H, et al. Optimization of coated film formulation of propafenone hydrochloride sustained-release pellets by central composite design [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2006, 23(11): 686-709.
- [4] ZOU M J, YU J, DENG C X, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of propafenone hydrochloride sustained release capsules in dogs [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2007, 24(6): 329-332.
- [5] WANG H Y, ZOU M J, HAN R, et al. Preparation of propafenone hydrochloride sustained release matrix pellets and release mechanism investigation [J]. Chin J Pharm(中国药理学杂志), 2011, 9(1): 7-15.
- [6] GENG W J, YIN L F, ZHOU J P, et al. Preparation and characteristics of propafenone hydrochloride inclusion complex [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2009(15): 1460-1463.
- [7] YU J. Study on propafenone hydrochloride sustained release pellets [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2006.
- [8] ZHANG N, XU W F, LIANG Z, et al. Preparation of propafenone hydrochloride sustained release tablets [J]. J Shandong Univ(山东大学学报), 2003, 41(2): 203-205.
- [9] LIU Y J, LIANG R W. Application of central composite design/response surface methodology in pharmacy experiment design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2007, 24(6): 455-457.
- [10] DING S, CHEN W, ZHAO H T, et al. Evaluation of clopidogrel bisulfate tablets by dissolution profiles in different media [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 5(28): 1341-1342.
- [11] MEYLAN W M, HOWARD P H, BOETHLING R S. Improved method for estimating water solubility from octanol/water partition coefficient [J]. Environ Toxicol Chem, 1996, 15(2): 100-106.
- [12] WANG L S, ZHOU L L, CHEN X J. Study on preparation of the metformin in hydrochloride sustained-release matrix tablets [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2005, 25(12): 1124-1126.
- [13] XU D H, FAN H, YE T, et al. The effect of diluents on the release rate of insoluble drug from HPMC hydrogel matrix [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2003, 20(1): 30-32.

收稿日期: 2011-10-31