

氯化钾缓释片处方和工艺的优化

陈丽珍^{1,2}, 杨民锋², 曾苏¹ (1. 浙江大学药学院, 杭州 310031; 2. 杭州民生药业集团有限公司, 杭州 310011)

摘要:目的 采用中心组合设计法优化氯化钾缓释片的处方。方法 以 Eudragit RS100, RL100 为缓释包衣材料, 包复在以聚维酮为骨架的氯化钾片芯外, 制成氯化钾缓释片。本试验将氯化钾缓释片在 2, 4, 8 h 时的累积体外药物释放百分数为优化目标值, 即因变量; 以包衣液中聚合物 Eudragit RS100 和 Eudragit RL100 的比例和包衣用量为自变量, 采用 2 因素 5 水平中心组合设计, 试验结果进行多元线性回归, 通过重叠等值线图法选取优化处方, 并对预测值进行实验验证。结果 优化处方为包衣材料 RS100 与 RL100 的配比为 57:43, 包衣增重为 2%~2.5%。结论 用中心组合设计法优化处方和工艺, 具有高效率、简便、预测性好的优点, 能定量地揭示制剂工艺或组分各因素与制剂性质之间的关系, 经验证, 释放度预测值和实测值非常接近, 证明以该法优化的处方是科学和可靠的。

关键词:氯化钾; 缓释片; 处方优化; 中心组合设计; 重叠等值线图

中图分类号: R943.41 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)03-0311-04

Optimization of prescription and technology for potassium chloride sustained-released tablets

CHEN Li-zhen^{1,2}, YANG Min-feng², ZENG Su¹ (1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China; 2. Hangzhou Minsheng Pharmaceutical Group Co. Ltd., Hangzhou 310012, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To choose the optimal prescription and technology of potassium chloride sustained-released tablets. **METHODS** The central composition design was used to investigate the effects of two prescription variables which was the ratio of coating polymer [Eudragit RS 100/Eudragit RL 100] and the increasing of the coating weight on in vitro drug release profiles. The in vitro release percentages in 2, 4 and 8 hour were determined as the response parameters. The correlations between variables and response parameters were calculated by multiple linear regression, and the optimal prescription was obtained from a superimposed contour plot and the verification experiment was made using the optimal prescription. **RESULTS** The optimum Eudragit RL100/Eudragit RS 100 ratio was 57:43 and the increasing of the coating weight was 2%~2.5%. **CONCLUSION** The desired potassium chloride sustained-released tablets are developed by means of a superimposed contour plot.

KEY WORDS: potassium chloride; sustained-released tablets; prescription optimization; central composition design; superimposed contour plot

钾离子是机体细胞内的主要阳离子, 它参与体内许多生理过程, 如细胞代谢、维持细胞内液渗透压及酸碱平衡等, 体内钾的缺乏可导致很多疾病。常用的补钾方法是口服氯化钾溶液或普通片, 但氯化钾对胃肠道有刺激, 可引起恶心、呕吐及食欲不振, 并可造成胃和十二指肠溃疡。氯化钾缓释片是理想的补钾制剂, 它能在胃肠道内缓慢均匀地释放药物, 在体内产生平稳的血药浓度, 避免血钾过高的危险, 且可延长药效, 同时减少胃肠道的刺激性, 降低不良反应^[1]。

中心组合设计是国外近年来应用较多的一种优化方法, 是因素设计和星形设计的组合, 具有中心点, 同时还结合旋转性, 可用非线性数学模型进行拟合, 以较少的实验, 得到全过程的优化和丰富的信息, 具有精度高, 预测性好的优点^[2-6]。

作者简介: 陈丽珍, 女, 高级工程师, 在杭州民生药业集团有限公司产品开发部工作, 1989年毕业于沈阳药科大学, 现在浙江大学药学院攻读硕士学位。联系电话: 0571-88085858-3208; E-mail: clz@mspharm.com 联系地址: 杭州市余杭塘路 108 号杭州民生药业集团有限公司产品开发部。邮编: 310011

1 仪器与试剂

1.1 药品与试剂

氯化钾 (广东省台山市新宁制药厂); Eudragit RS100, RL100 (德国罗姆公司); 聚维酮 K₃₀ (国际特品公司); 硬脂酸镁 (温州青山精细化工厂); 滑石粉 (广西桂林滑石粉公司); 药用乙醇 (山东酒精总厂); 铬酸钾、硝酸银均为分析纯试剂。

市售对照药氯化钾缓释片 (补达秀, 广东迈特兴华药品有限公司, 批号 20020617)。

1.2 仪器

粉碎机 (SF-130B-1, 上海智敏分装设备有限公司); 压片机 (ZDP, 上海远东制药机械总厂); 糖衣机 (BY300, 江苏泰兴制药机械二厂); ZRS-4 型溶出仪 (天津大学无线电厂)。

2 方法与结果

2 1 氯化钾片芯的制备

将氯化钾粉碎,过 100目筛备用;按处方量加入氯化钾、聚维酮 K₃₀并混和均匀,加入润湿剂水适量,制成软材;过 20目筛制粒,于 40~ 50℃干燥 4h,过 20目筛整粒,加入 1%硬脂酸镁,混匀后压片。待包衣。

2 2 氯化钾缓释片制备

2 2 1 包衣液配制 按比例称取 Eudragit RS100 RL100共 60g 溶于 500g的乙醇中,加入 6g柠檬酸三乙酯;另将 15g滑石粉溶于适量乙醇中,用高剪切匀浆机匀化 5min,倒入上述溶液中,加乙醇至 1 000g 80目筛网过滤,即得。

2 2 2 包衣 将氯化钾缓释片置于糖衣锅中,倾角 40°,喷枪距片床距离 10cm,喷嘴直径 1.0mm,呈扁平形喷雾,片床温度 30~ 35℃,喷气压力 0.125MPa 喷液速率 5g/min,包衣锅转速 25r/min 包衣完成后,将片子放在浅盘中,置于 40℃干燥 2h 即得。

2 3 释放度测定方法^[7]

照释放度测定方法(中国药典 2005年版附录 XD 第一法),采用溶出度测定法第二法的装置,以水 900mL 为溶剂,转速 50r/min 依法操作。在 2、4 与 8h 时分别取溶液 25mL 滤过,并即时在操作容器中补充水 25mL。精密量取续滤液 20mL,加铬酸钾指示液 4 滴,用硝酸银滴定液(0.01mol/L)滴定至溶液显橙黄色。每 1mL AgNO₃滴定液(0.01mol/L)相当的 0.7455mg 的 KCl。

2 4 试验设计

在预试验的基础上,选择对释放度影响较大的包衣液中聚合物 Eudragit RS100 / RL100的比例及包衣液用量为考察对象作自变量,包衣用量以片子的包衣增重表示,氯化钾缓释片在 2、4、8h 时的释放度作为因变量,根据中心组合设计表按排实验,见表 1。表中自变量的值用标准化代码表示,与标准化代码相对应的包衣液聚合物比例和增重见表 2。

表 1 中心组合设计表及释放度结果

Tab 1 The central composition design and release of potassium chloride sustained-released tablets

Trial No	Ratio of coating polymer (X ₁)	Increasing of the coating weight (X ₂)	The amount of release(%)		
			2h	4h	8h
1	1	1	15.4%	43.2%	99.9%
2	1	-1	35.8%	67.4%	102.6%
3	-1	1	34.2%	85.4%	101.4%
4	-1	-1	40.6%	96.2%	100.0%
5	0	0	29.5%	60.2%	100.4%
6	1.414	0	24.6%	56.7%	101.1%
7	0	1.414	20.0%	52.3%	99.4%
8	-1.414	0	50.0%	102.3%	99.3%
9	0	-1.414	39.7%	91.1%	100.4%

按表 1 所列的包衣液聚合物比例及增重以随机顺序对上述制备的片芯完成 9 次包衣实验。并将各包衣后的片剂于 40℃干燥 2h 分别进行释放度测定。

表 2 标准化代码及其对应的实验量

Tab 2 Independent variables and their levels in coded and physical form

Standard Code	-1	0	1	1.414
Ratio of coating polymer X ₁	40%	43%	50%	57%
Increasing of coating weight X ₂	1.3%	1.5%	2.0%	2.5%

2 5 结果

2 5 1 测定结果 各包衣片释放度测定结果列于表 1 中。

2 5 2 数学模型拟合与预测 以释放度为因变量,采用下列数学模型,在计算机上用 SAS 统计软件进行多元线性回归。

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 + b_{12}X_1X_2$$

其中 X₁、X₂分别为以标准化代码表示的包衣液聚合物比例和包衣增重, b_i为待估方程的偏回归系数, Y 为释放度。各测定时间点的释放度回归方程及三维响应曲面图分别如下:

2h释放度 = 29.0 - 7.44X₁ - 6.83X₂ + 3.60X₁² - 3.50X₁X₂ (P < 0.01), 方程的三维响应曲面图见图 1。

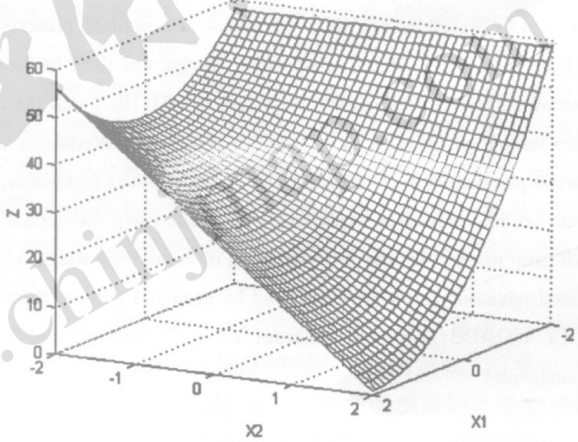


图 1 2h释放度对聚合物比例(X₁)和包衣增重(X₂)的响应面

Fig 1 Predicted response surface of drug release after 2 hours as a function of the ratio of coating polymer (X₁) and the increasing of the coating weight(X₂)

4h释放度 = 67.64 - 16.94X₁ - 11.23X₂ + 5.76X₁² (P < 0.01), 方程的三维响应曲面图见图 2。

8h释放度 = 100.7 - 1.475X₁X₂ (P > 0.01), 方程的三维响应曲面图见图 3。

2 5 3 优化目标值 2h、4h 和 8h 的释放量应分别为标示量的 15% ~ 35%, 30% ~ 70% 和 80% 以上^[7]。

2 5 4 优化处理过程 从上述实验结果中可以看出 8h 的释放度在不同的条件下都能满足目标值的要求,回归方程表明也无统计学意义 (P > 0.01), 故对该时间点的释放度不作优化。在计算机上用 Matlab 5.0 软件绘制与 2、4h 回归方程对应的等值线图见图 4。

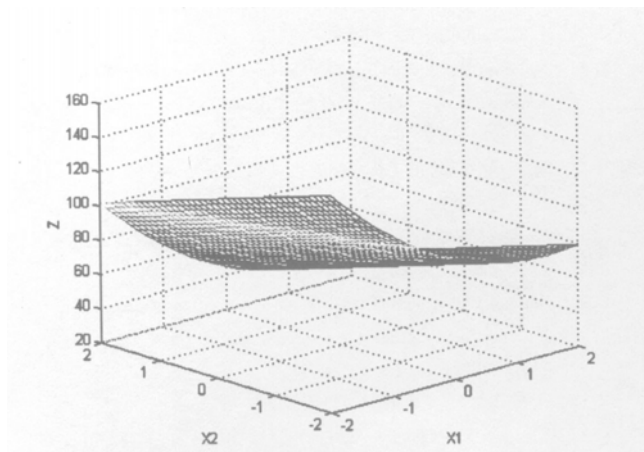


图 2 4h释放度对聚合物比例 (X_1) 和包衣增重 (X_2) 的响应面

Fig 2 Predicted response surface of drug release after 4 hours as a function of the ratio of coating polymer (X_1) and the increasing of the coating weight (X_2)

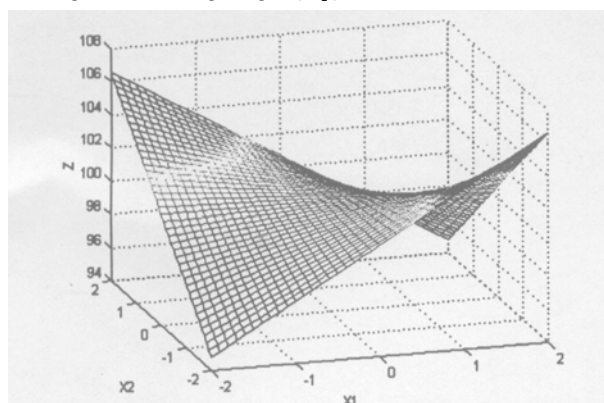


图 3 8h释放度对聚合物比例 (X_1) 和包衣增重 (X_2) 的响应面

Fig 3 Predicted response surface of drug release after 8 hours as a function of the ratio of coating polymer (X_1) and the increasing of the coating weight (X_2)

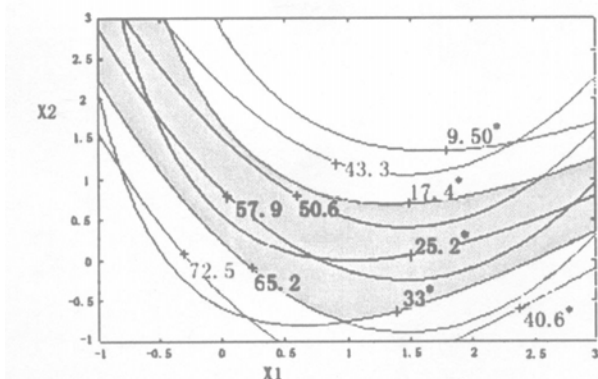


图 4 包衣比例和增重对释放度的影响 (等值线图)

Fig 4 The effects of the ratio of coating polymer and the increasing of the coating weight on in vitro drug release profiles (contour)

注: 曲线上有 * 标记的数字为 2h 的释放度, 无 * 标记的数字为 4h 的释放度

Note: The number on the curve with a tag (*) is the release after 2 hours and that without a tag is the release after 4 hours

根据 2, 4h 释放度指标优化的范围, 于图 4 上取两者的交集 (图中阴影区域), 即为待优化变量的取值范围。考虑到实际生产过程中包衣液用量为增重 2% ~ 2.5% 时, 膜的厚度可以达到生产的可行性要求, 并且生产重现性好, 产品的质量稳定。故选定 $X_1 = 1$ (Eudragit RS100: RL100 = 57: 43), $X_2 = 0 \sim 1$ (包衣液聚合物增重 2% ~ 2.5%) 作为优化结果。

2.5.5 预测和验证 为了验证优化得到的处方的可靠性, 我们以包衣液中 Eudragit RS100: RL100 = 57: 43, 包衣液聚合物增重 2% 的实验条件, 制备了三批样品, 并进行了释放度预测值和实测值的比较, 结果见表 3。

表 3 三批样品释放度预测值与实测值的比较

Tab 3 Comparison of the predicted and practical release of three batches of products

Products (Lot No.)	Predicted value			Practical value		
	2h	4h	8h	2h	4h	8h
030501	25.2%	56.5%	100.7%	25.1%	54.2%	98.7%
030502	25.2%	56.5%	100.7%	24.6%	55.4%	99.0%
030503	25.2%	56.5%	100.7%	26.1%	55.9%	99.5%

实验结果表明, 释放度预测值和实测值非常接近, 证明优化的处方是科学和可靠的。该处方可应用于实际生产, 并可有效地控制质量。

2.5.6 自制三批样品与市售样品的释放度比较 见图 5。

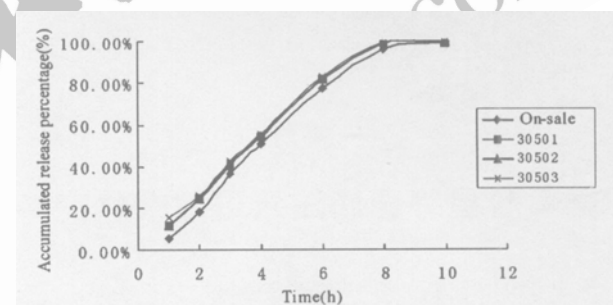


图 5 三批样品与市售样品体外释放曲线比较图

Fig 5 Comparison of the in vitro release profiles between three batches of products and on-sale product

实验结果表明, 用优化处方制得的片剂体外释放度较市售对照片略好, 并且批间差异也比较小。

3 讨论

从图 1 可以看出, 在包衣聚合物增重一定的情况下, 随着 Eudragit RS100 所占比例的增加, 释放速度减慢。这是因为 Eudragit RS100 是对水低渗透的聚合物, 而 Eudragit RL100 是对水高渗透的聚合物, 当两种聚合物共同包复于片芯表面时, 水分只能通过高渗透区域 (相当于“膜孔”) 进入片芯而溶解其中的有效成分。Eudragit RS100 的比例越大, 所形成的“膜孔”就越少, 从而溶出速度就越慢。另一方面, 从图 1 中可以看出, 在聚合物比例一定的情况下, 包衣聚合物增重越大 (也即包衣越厚), 则溶出速度越慢。这是因为随着包衣膜的增厚, 前一层膜所形成的“膜孔”被后一层膜的低渗透区所覆盖, 从而使膜的有效“膜孔”量大为减少, 另外也会使水分透过膜进入片芯的距离延长, 这两方面的作用均使溶出减慢。

使用该法进行处方筛选时,应注意包衣操作中的一些工艺参数,如每锅片芯用量、喷枪位置、喷气压力、喷液速率及包衣锅转速等,每次实验中应尽可能保持一致,从而消除除包衣液聚合物比例和增重外的其他因素对结果的干扰,使实验结果的重现性更好、更可靠。另外,试验中还发现,片芯的硬度对本品释放度有较大影响,片芯的硬度越大,释药速度就越慢,因此压片时应注意控制其硬度。

本试验以中心组合设计法和效应曲面优化了氯化钾缓释片的制剂处方和工艺,整个试验过程充分利用了统计学的研究成果,以较少次数的实验完成了整个研究,具有高效率、简便、预测性好的优点,使用以该法进行优化后的处方和工艺进行放大生产了三批样品,样品的释放度理论预测值和实测值相近,证明以该法优化的处方是科学和可靠的。样品进行三个月加速试验后,质量稳定,释放度变化不明显。

中心组合设计法目前已广泛应用于药物研究^[8-10]中,对于指导实际生产,确保产品质量的批间稳定性和可靠性具有重要意义,是一种值得推广的优化方法。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].第15版.北京:人民卫生出版社,1997:486.
- [2] Vinayagam Kannan, Raghupathi Kandarapu, *et al.* Optimization techniques for the design and development of novel drug delivery system [J]. Pharm Technol, 2003; P 74-90; March; 2003: 102-

118; February.

- [3] Vojnovic D, Selenat P, Rubessa F, *et al.* Wet Granulation In A Small Scale high Shear Mixer [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1992, 18 (9), 961-972.
- [4] 张涛,陈丽珍,张文伟.蔗糖小丸母粒制备工艺优化 [J].中国医药工业杂志,1999,30(10):444-446.
- [5] 张志荣,王建新,吕剑.中心组合设计法优化3,5-二酰基氟苷脂质体制作工艺 [J].药学报,2001,36(6):456-461.
- [6] Shirakura O. Effect of amount and composition of granulating solution on physical characteristics of tablets [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1992, 18(10):1099-1110.
- [7] 中国药典 2005年版二部 [S]. 2005:763.
- [8] Abu-lzza KA, Garcia-contreras L, LU DR, *et al.* Preparation and evaluation of sustained release AZT-loaded microspheres. 1. Optimization of the release characteristics using response surface methodology [J]. J Pharm Sci, 1996, 85(2):144.
- [9] Molpeceres J, Guzman M, Aberturas MR, *et al.* Application of central composite designs to the preparation of polycaprolactone nanoparticles by solvent displacement [J]. J Pharm Sci, 1996, 85 (2):206.
- [10] Mcleod AD, Lam FC, Gupta PK, *et al.* Optimized synthesis of polyglutaraldehyde nanoparticles using central composite design [J]. J Pharm Sci, 1988, 77(8):704.

收稿日期:2005-07-30