

星点设计-效应面法优化氢氯噻嗪 盐酸可乐定复方缓释制剂处方

许伯慧¹, 柯学^{2*}, 平其能²

(¹ 南通大学药学教研室, 南通 226001; ² 中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

摘要 目的:应用星点设计-效应面法优化氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂的处方。**方法:**以 HPMC K100M 和 Carbopol 934 的用量为考察因素, 分别以氢氯噻嗪和盐酸可乐定在 1, 4, 8, 12 h 的累积释放度和黏附力为指标采用线性方程和二次、三次多项式分别描述各时间点累积释放度及黏附力与两个影响因素之间的数学关系, 根据最佳数学模型绘制效应面图。各时间点的效应面二维等高线图最佳释放区域的重叠部分与黏附力的交集区域即为最佳处方区域, 选择最佳处方, 并进行预测分析。**结果:**采用二次、三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。最优处方为氢氯噻嗪片中 HPMC K100M 和 Carbopol 934 的含量分别为片重的 17% 和 16%, 盐酸可乐定片中上述两者的含量分别为片重的 60% 和 18%。最佳处方在各时间点的释放度和黏附力的理论值与预测值的偏差均在 $\pm 6\%$ 以内。**结论:**通过星点设计-效应面优化法建立的模型可以用于氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂处方的优化。

关键词 氢氯噻嗪; 盐酸可乐定; 复方制剂; 星点设计-效应面法

中图分类号 R944 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2008)06-0505-05

Optimization of compound hydrochlorothiazide/clonidine hydrochloride sustained-release preparation by central composite design/response surface methodology

XU Bo-hui¹, KE Xue^{2*}, PING Qi-neng²

¹ Department of Pharmacy, Nantong University, Nantong 226001;

² Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Aim: To optimize the formulation of compound hydrochlorothiazide/clonidine hydrochloride sustained-release preparation by central composite design/response surface methodology. **Methods:** The independent variables were the amount of HPMC K100M and Carbopol 934; and the dependent variables were the dissolution of hydrochlorothiazide and clonidine hydrochloride at 1 h, 4 h, 8 h, 12 h, and adhesive property of tablets. Linear or nonlinear mathematic models were used to estimate the relationship between the independent and the dependent variables. Response surface was delineated according to the best-fit mathematic models. The 2D-contour map of dissolution at each of intervals and adhesive property were overlapped, and the optimized formulations were selected from the overlap of the best release districts and adhesive property. Prediction was assessed by comparing the observed and predicted values. **Results:** Regression coefficients of second-order and third-order quadratic models were higher than first-order model. Optimized formulation of hydrochlorothiazide tablets was proposed to consist of 17% HPMC K100M and 16% Carbopol 934; and clonidine hydrochloride tablets of 60% HPMC K100M and 18% Carbopol 934. Bias between the observed and predicted values was within $\pm 6\%$. **Conclusion:** It shows that the established model is suitable for compound hydrochlorothiazide/clonidine hydrochloride sustained-release preparation.

Key words hydrochlorothiazide; clonidine hydrochloride; compound preparation; central composite design-response surface methodology

氢氯噻嗪和盐酸可乐定均为临床常用的抗高血压药物,两者的复方制剂有氢氯噻嗪可乐定片、珍菊降压片等。研究发现,两药合用对高血压病人心血管改变有益,且可降低两者的不良反应^[1]。在此基础上,本研究开发氢氯噻嗪盐酸可乐定复方24小时缓释制剂。

针对两者理化性质差异较大的问题,本文设计了先分别制备两种药物的小片,再灌装于同一胶囊的方法。由于本复方为24小时缓释制剂,而一般固体制剂在胃肠道有效吸收部位的滞留时间为8~12 h,因此,有必要提高制剂在胃肠道的滞留时间,从而增加药物的吸收。因此,本研究应用亲水凝胶骨架材料 HPMC K100M 和生物黏附材料 Carbopol 934 制备氢氯噻嗪和盐酸可乐定生物黏附型缓释片剂,以提高药物在肠道有效部位的滞留时间,保证24小时缓释。

在处方的筛选过程中,影响药物缓释和黏附效果的包括 HPMC K100M 和 Carbopol 934 两个因素,同时考察指标多,不仅考察不同时间点的累积释放度,而且考察生物黏附性(即黏附力的大小),工作量大,因此科学合理、简单快捷的处方优化方法显得极为重要。星点设计-效应面法是近年来药学工作者常采用的科学实验设计方法,本文考察了此方法对氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂处方的优化情况。

1 材料

氢氯噻嗪、盐酸可乐定(常州制药有限公司); HPMC K100M(上海卡乐康包衣技术有限公司); 卡波姆 934(Carbopol 934,英国 Goodrich 公司); 乳糖(常州华生制药有限公司); 硬脂酸镁(中国医药集团上海化学试剂厂)。其余试剂均为市售分析纯,水为蒸馏水。

TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂); ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

2 方法

2.1 氢氯噻嗪盐酸可乐定缓释制剂的制备

以 HPMC K100M 和 Carbopol 934 为缓释材料,分别制备氢氯噻嗪缓释小片和盐酸可乐定缓释小片,各小片均用乳糖填充片重,装入同一粒胶囊内。其中,氢氯噻嗪含量为每片 31.5 mg;盐酸可乐定

含量为每片 0.1125 mg。

2.2 释放度考察

按照《中国药典》小杯法^[2]对释放度进行考察。以蒸馏水 150 mL 为溶出介质,温度 37 ℃,转速为 75 r/min,分别于规定时间点取样 5 mL(同时补液 5 mL),0.8 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,进高效液相色谱仪检测^[3]。

为保证24小时缓释,在处方筛选过程中,根据实际情况并参考一般24小时缓释片的释放情况,设计了4个取样时间点,分别是1,4,8,12 h。

2.3 生物黏附性考察

采用自制的生物黏附力装置(见图1),以塑料袋中水的重量来测定药片与模拟生物膜之间的剥离力^[4]。

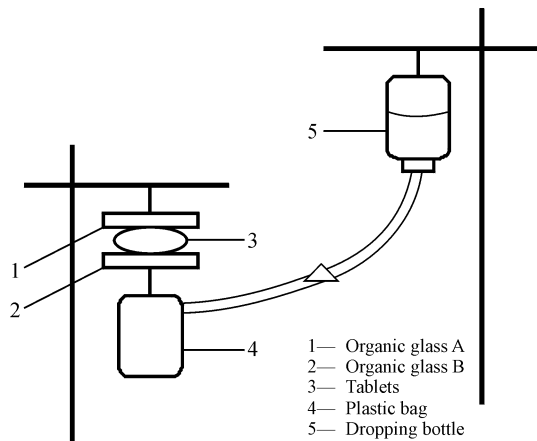


Figure 1 Bioadhesion force testing apparatus

将缓释片浸泡于 0.1 mol/L HCl 中 10 min,放在有机玻璃片 A 上,再将有机玻璃 B 盖上,施加外力 100 g,持续 5 min,撤去外力,将有机玻璃片 A 挂在装置上,同时将塑料袋挂在有机玻璃 B 上,将输液瓶和塑料袋连通,调整输液流速为 0.4 mL/min,不断向塑料袋中注入水,至有机玻璃 B 脱落时,称量塑料袋中水的重量,即为该片的黏附力。

2.4 星点设计

HPMC K100M 和 Carbopol 934 的用量是影响缓释片的释放和生物黏附力的最主要因素,因此将其作为主要考察因素。根据预实验的结果,选定氢氯噻嗪片中 HPMC K100 的含量范围 QX_1 为 5%~25%, Carbopol 934 的含量范围 QX_2 为 1%~20%, 盐酸可乐定片中 HPMC K100 的含量范围 KX_1 为 30%~70%, Carbopol 934 的含量范围 KX_2 为 1%~40%。各因素水平代码和具体物理量见表 1。

Table 1 Independent variables and their correspondent values

Independent variable	Level				
	-1.414	-1	0	+1	1.414
QX_1	5	7.93	15	22.07	25
QX_2	1	3.78	10.5	17.22	20
KX_1	30	35.86	50	64.14	70
KX_2	1	6.71	20.5	34.29	40

QX_1, QX_2 : Contents of HPMC K100M and Carbopol 934 in hydrochlorothiazide tablets; KX_1, KX_2 : Contents of HPMC K100M and Carbopol 934 in clonidine hydrochloride tablets

按星点设计安排处方^[5],按照“2.1”项下分别制备氢氯噻嗪和盐酸可乐定缓释小片,按照“2.2”项下考察其释放度,按照“2.3”项下考察各小片的黏附力。

2.5 模型拟合

用 SPSS 11.5 统计软件,以评价指标(各时间点释放度和黏附力)分别对各因素进行多元线性回归和二次、三次多项式方程拟合,模型的优劣通过复相关系数和方差分析来判定。

2.6 效应面优化和评估

根据模型拟合得到的多项式方程,应用 Origin

7.0 软件分别绘制各指标与因素的三维效应面和二维等高线图。将氢氯噻嗪片各释放时间点二维等高线最佳释放区域的重叠区域,与黏附力二维等高线重叠,找出交叉区域,即为最佳处方区域^[6]。同法找出盐酸可乐定片的最佳处方区域。

2.7 最优区域处方验证

分别在氢氯噻嗪和盐酸可乐定缓释片的最佳处方区域内各选定一个处方,按照“2.1”项下制备处方,按照 2.2 项下测定各时间点的释放度,按照“2.3”项下测定黏附力。根据实验结果计算各指标的偏差值,偏差=(预测值-实测值)/预测值。

3 结果

3.1 星点设计方案及指标测定结果

采用星点设计方案安排 9 个实验,氢氯噻嗪缓释片 4 个时间点的释放度(QY_1, QY_2, QY_3, QY_4)和黏附力测定结果及盐酸可乐定缓释片 4 个时间点的释放度(KY_1, KY_2, KY_3, KY_4)和黏附力测定结果见表 2。

Table 2 Results of hydrochlorothiazide in the testing preparations ($n=6$)

No.	A					B				
	Cumulative dissolution/%				QF/g	Cumulative dissolution/%				KF/g
	QY_1	QY_2	QY_3	QY_4		KY_1	KY_2	KY_3	KY_4	
1	17.30	30.17	48.20	66.38	41.30	7.15	32.61	51.01	70.93	63.40
2	16.28	29.27	47.12	66.95	38.10	17.05	43.71	67.10	95.29	38.50
3	24.43	96.58	102.15	102.61	27.30	9.74	23.89	52.85	85.43	42.60
4	16.99	29.10	58.27	80.13	17.50	17.93	53.43	80.97	94.74	35.80
5	16.71	25.63	42.46	62.53	36.70	12.68	34.54	72.65	91.39	61.20
6	22.16	94.57	93.55	95.69	11.70	15.83	37.38	60.00	87.66	35.20
7	18.92	57.00	99.50	105.27	37.70	9.54	27.36	50.88	72.11	48.80
8	18.38	36.80	64.03	78.22	23.50	25.07	55.72	77.64	91.94	33.50
9	18.65	35.04	53.85	71.33	22.90	28.37	42.35	73.91	97.28	30.80

A: Hydrochlorothiazide tablets; B: Clonidine hydrochloride tablets.

YQ_1-QY_4/KY_1-KY_4 : Dissolution rate of hydrochlorothiazide tablets/clonidine hydrochloride tablets at 1 h, 4 h, 8 h, 12 h, respectively; QF/KF : Adhesive power of hydrochlorothiazide tablets/clonidine hydrochloride tablets

3.2 模型拟合

对氢氯噻嗪缓释片和盐酸可乐定缓释片,其释放度(4 个时间点)和黏附力的拟合结果均以多项式方程明显优于多元线性方程,仅将多项式拟合的结果见表 3。

结果显示,多项式各方程系数的方差均小于 0.05,说明 HPMC K100M 和 Carbopol 934 用量对各时间点释放度和黏附力均有显著性影响。

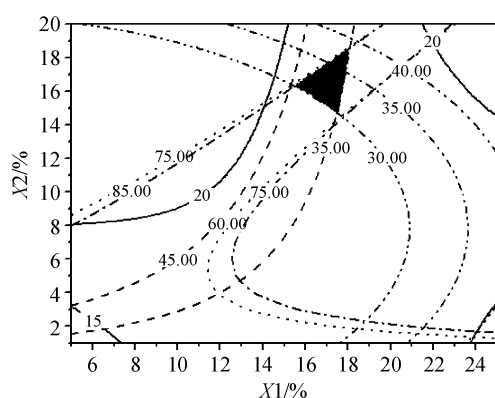
3.3 效应面优化和评估

根据上述拟合较优的多项式方程,采用 Origin 7.0 软件分别绘制氢氯噻嗪缓释片和盐酸可乐定缓释片各指标的三维效应面和二维等高线图。

将氢氯噻嗪缓释片各时间点的最佳释放区域确定为:1 h, 15%~20%; 4 h, 35%~45%; 8 h, 60%~75%; 12 h, 75%~85%。在此基础上,将氢氯噻嗪缓释片各指标的二维等高线重叠,如图 2 所示。

Table 3 Models of the release and the adhesive force of hydrochlorothiazide tablets (A) and clonidine hydrochloride tablets (B)

Model	<i>r</i>	<i>P</i>
A $QY_1 = 5.162 + 1.665X_1 + 1.824X_2 - 0.053X_1^2 - 0.206X_1X_2 + 0.006X_2^2$	0.996 0	0.001
$QY_2 = 25.736 + 9.623X_2 - 0.812X_1X_2 + 0.017X_1^2X_2$	0.954 5	0.001
$QY_3 = 66.684 - 0.223X_1X_2 + 0.240X_2^2$	0.949 7	0.000
$QY_4 = 80.785 - 0.155X_1X_2 + 0.163X_2^2$	0.953 4	0.000
$QF = 18.891 - 1.746X_2 + 0.041X_1^2 + 0.112X_2^2$	0.958 1	0.001
B $KY_1 = -71.475 + 3.810X_1 + 0.982X_2 - 0.039X_1^2 - 0.033X_2^2$	0.953 9	0.006
$KY_2 = 45.990 + 0.955X_1 - 1.914X_2 - 0.015X_1^2 + 0.024X_1X_2$	0.998 0	0.000
$KY_3 = 112.373 - 7.443X_2 - 0.014X_1^2 + 0.143X_2^2 + 0.153X_1X_2 - 0.003X_1X_2^2$	0.971 6	0.01
$KY_4 = 89.988 - 1.823X_2 + 0.105X_1X_2 - 0.001X_1^2X_2 - 0.001X_1X_2^2$	0.975 2	0.002
$KF = 123.289 - 3.199X_1 - 2.643X_2 + 0.028X_1^2 + 0.093X_2^2 - 0.001X_1X_2^2 + 0.001X_2X_1X_2$	0.999 0	0.002



QY_1 : solid line; QY_2 : dash line; QY_3 : dot line; QY_4 : dash dot line; QF : dash dot dot line

Figure 2 Two-dimensional contour superimposed diagrams and optimal formulation region for hydrochlorothiazide (QY_1 - QY_4 : the dissolution rate of hydrochlorothiazide at 1 h, 4 h, 8 h, 12 h, respectively; QF : the adhesive power of hydrochlorothiazide tablets)

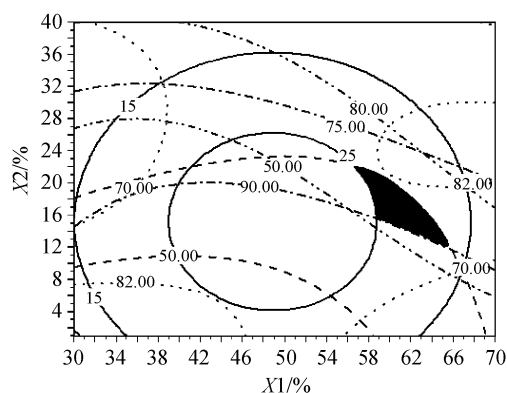
各线上的数字表示对应的指标值,相同类型等高线之间的区域即为此指标的最佳区域,找出各等高线最佳释放区域的重合区域,其中,黏附力(35~40)区域与释放度最佳区域的交集较小,所以选择黏附力(30~40)区域与释放度最佳区域的交集。即图2中黑色区域为氢氯噻嗪缓释片最佳处方所在区域。

类似的,确定盐酸可乐定缓释片各时间点最佳释放区域为:1 h, 15%~25%; 4 h, 40%~50%; 8 h, 70%~82%; 12 h, 75%~90%,二维等高线重叠的结果见图3。黑色区域即为盐酸可乐定缓释片最佳处方所在区域。

3.4 优化处方的验证

在氢氯噻嗪缓释片的最佳处方区域选定 HPMC K100 和 Carbopol 934 的含量分别为 17% 和 16%,在盐酸可乐定缓释片的最佳处方区域选定上

述两者的含量分别为 60% 和 18%,制备氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂,考察释放度和黏附力。验证结果见表4。



KY_1 : solid line; KY_2 : dash line; KY_3 : dot line; KY_4 : dash dot line; KF : dash dot dot line

Figure 3 Two-dimensional contour superimposed diagrams and optimal formulation region for clonidine hydrochloride (KY_1 - KY_4 : the dissolution rate of clonidine hydrochloride at 1 h, 4 h, 8 h, 12 h, respectively; KF : the adhesive power of clonidine hydrochloride tablets)

Table 4 Observed, predicted responses and the deviation for hydrochlorothiazide and clonidine hydrochloride in the preparation ($n=6$)

Response	Observed response	Predicted response	Deviation/%
$QY_1/\%$	18.91	19.05	0.73
$QY_2/\%$	35.94	37.45	4.03
$QY_3/\%$	63.51	67.47	5.87
$QY_4/\%$	81.86	80.35	-1.88
QF/g	33.02	31.48	-4.89
$KY_1/\%$	23.68	23.70	0.08
$KY_2/\%$	40.34	40.76	1.03
$KY_3/\%$	76.61	81.25	5.71
$KY_4/\%$	88.32	86.33	-2.31
KF/g	57.01	60.07	5.09

由表4可以看出,两种缓释片各指标的实测值与预测值的相对偏差均在6%以内,说明用星点设

计-效应面法所建立的模型预测性良好,可以较好地应用于本复方缓释片的处方优化。

4 讨论

研究表明,在处方优化过程中,往往在最佳处方附近,效应与因素之间的关系变得非常敏感,实验条件的微小变化会造成指标的较大改变,效应和因素在此区域内的关系一般表现为非线性;而广泛使用的正交和均匀设计均基于线性模型,只能表明某一因素的取值方向而无法求得极值,预测的精确度不高。

星点设计是多因素五水平的实验设计,在二水平析因设计的基础上加上极值点和中心点构成,其代码分别为 ± 1 、 $\pm \alpha$ 和0, $\pm \alpha$ 为极值,0为中值。在预实验的基础上,确定各因素水平的极大值 $+\alpha$ 和极小值 $-\alpha$, ± 1 、0水平的安排遵循任意两个物理量之间的差值与对应代码之间的差值成等比的原则。

效应面优化的基本原理则是通过描绘效应对考察因素的效应面,从效应面上找出较优的区域,再回推出因素的取值范围,此范围即为最佳条件^[7]。

本文应用星点设计-效应面法,对氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂的处方进行优化,考查因素包括处方中所使用的亲水凝胶骨架材料 HPM-CK100M 和生物黏附材料 Carpobol 934 在片中的含量,每个因素5个水平;同时考察了5个指标(即效应),分别是1,4,8,12 h 的累积释放度及片剂的黏附力。

结果表明,用二次或三次多项式对实验中各因素和指标进行拟合,明显高于线性拟合,且方差分析符合要求,模型可信度较高。采用这种方法确立了氢氯噻嗪盐酸可乐定复方缓释制剂的处方,有效地控制了药物在各时间点的释放,同时表现出较强的生物黏附特性,符合预期的实验目标。验证分析证明所建立的模型具有较好的预测性。

上述结果说明星点设计-效应面法特别适合于因素水平多、指标复杂的体系,和常规的正交、均匀设计相比,其预测的精确度较高,有利于更好地优化处方。

参考文献

- [1] 吴跃进(Wu YJ),黄湘(Huang X). 中西药复方降压珍菊降压片的研究与应用概况[J]. 中国中医基础医学杂志(*Chin J Basic Med Tradit Chin*),2005,11(3):238-240.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:化学工业出版社,2005:附录74.
- [3] 许伯慧(Xu BH),柯学(Ke X),王欲斌(Wang YB),等. 高效液相色谱法同时检测氢氯噻嗪和盐酸可乐定[J]. 药学与临床研究(*Pharm Clin Res*),2007,15(1):47-50.
- [4] 范玉玲(Fan YL). 5-fu 胃粘附片的体外评价[J]. 科学技术与工程(*Sci Technol Eng*),2006,6(10):1401-1403.
- [5] 吴伟(Wu W),崔光华(Cui GH). 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学 药学分册[*Foreign Med Sci (Pharm)*],2000,27(5):292-298.
- [6] Ehab H, Adel S. Application of multiple response optimization technique to extended release formulations design[J]. *J Control Release*,2001,73(2-3):329-338.
- [7] Krajnik P, Kopac J, Sluga A. Design of grinding factors based on response surface methodology[J]. *J Mater Process Technol*,2005,(162-163):629-636.