

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.014

星点设计-响应面法优选水合氯醛口服溶液制备工艺

饶俊珍, 杨全伟, 胡松[△]

(湖北省武汉市第一医院药学部, 湖北 武汉 430022)

摘要:目的 优选水合氯醛口服溶液的最佳制备工艺。方法 采用星点设计-响应面法,以水合氯醛口服溶液含量的相对标准偏差(RSD,即含量均匀度)为考察指标,选择溶解水量、搅拌转速、搅拌时间3个考察因素,分别设置3个水平,优选水合氯醛口服溶液的最佳制备工艺。按优选工艺进行3次平行试验验证。结果 优选的水合氯醛口服溶液制备工艺为加水79.8 mL,以298 r/min的转速搅拌29.8 min;结合实际生产进行验证试验,计算得3批样品含量分别为100.72%,100.50%,100.82%($n=3$)。结论 所建立的方法结果准确,批间差异较小,受主观因素干扰小,稳定可行。

关键词:星点设计-响应面法;水合氯醛口服溶液;制备工艺;含量均匀度

中图分类号:R971+.3;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)03-0063-04

Optimization of Preparation Process of Chloral Hydrate Oral Solution by CCD-RSM

RAO Junzhen, YANG Quanwei, HU Song

(Department of Pharmacy, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, Hubei, China 430022)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Chloral Hydrate Oral Solution. **Methods** With the relative standard deviation (RSD) of chloral hydrate content (that was content uniformity) as the investigation index, and with the dissolved water amount, stirring speed and stirring time as the investigation factors (with three levels, respectively), the preparation process of Chloral Hydrate Oral Solution was optimized by the central composite design-response surface methodology (CCD-RSM). Three parallel tests by the optimal process were carried out for verification. **Results** The optimal preparation process of Chloral Hydrate Oral Solution was as follows: adding 79.8 mL of water, and stirring at the speed of 298 r/min for 29.8 min. The verification test was carried out based on the actual production, and the contents of chloral hydrate in the three batches of samples were 100.72%, 100.50% and 100.82% ($n=3$) respectively. **Conclusion** The established method is accurate, stable and feasible, with the small difference between batches and the small interference from subjective factors.

Key words: central composite design-response surface methodology; Chloral Hydrate Oral Solution; preparation process; content uniformity

水合氯醛口服溶液为最早用于临床且至今仍在应用的催眠药,主要用于缓解儿童焦虑、减轻疼痛、控制过度活动^[1],临床还用于镇静、抗惊厥。其催眠作用强,胃肠道吸收迅速,半衰期极短,适用于入睡困难的患者。作为催眠药,其催眠剂量在30 min内即可诱导入睡,催眠作用温和,不缩短快速眼动睡眠期的睡眠时间。催眠机理与巴比妥类药物相似,诱导近似生理性睡眠,无明显后遗作用^[2],短期应用有效,连续服用超过2周则无效。本研究中结合实际生产与临床用药的安全性,按单因素试验和星点设计-响应面法优选了水合氯醛口服溶液的制备工艺。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Sartorius ME215S型电子天平(赛多利斯科学仪器<北京>有限公司,精度为0.01 mg);KL-UP-IV-5型艾柯超纯水机(成都唐氏康宁科技发展有限公司);酸

碱滴定装置(盐城万阳仪器有限公司,规格为10 mL)。

1.2 试剂

水合氯醛(武汉安成医药有限公司,批号为20170401);氢氧化钠滴定液(浓度为0.1 mol/L),邻苯二甲酸氢钾(PT,批号为1801122),硫酸滴定液(浓度为0.05 mol/L),无水碳酸钠(PT,批号为20190110),硝酸银滴定液(浓度为0.1 mol/L),氯化钠(PT,批号为20190210,均购于天津市科密欧化学试剂有限公司);酚酞指示液(天津市天新精细化工开发中心,批号为20180210);水为蒸馏水;水合氯醛口服溶液(医院制剂,批号为19081200,19081300,19081400)滴定液均为实验室自配。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 溶液制备

取水合氯醛适量,精密称定,加水制成每1 mL含0.25 g的对照品贮备液。取水合氯醛10 g,溶于80 mL水

第一作者:饶俊珍,女,大学本科,药师,研究方向为医疗机构制剂与药品检验,(电子信箱)495249365@qq.com。

[△]通信作者:胡松,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为药物制剂学,(电话)027-61871268(电子信箱)604138247@qq.com。

中,滤过,自滤器上加水至100 mL,搅拌(转速为250 r/min) 20 min,混匀,即得供试品溶液。

2.1.2 含量测定^[3-4]

精密量取样品1 mL,精密加入氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)10 mL,摇匀,静置2 min,加酚酞指示液2滴,用硫酸滴定液(0.05 mol/L)滴至红色消失,再加铬酸钾指示液3滴,用硝酸银滴定液(0.1 mol/L)滴至显淡红棕色;从氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)的容积中减去消耗硫酸滴定液(0.05 mol/L)的容积,再减去消耗硝酸银滴定液(0.1 mol/L)容积的2/15。最后使每1 mL氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)中相当于16.54 mg的水合氯醛(C₂H₃Cl₃O₂)^[4-5]。

2.1.3 方法学考察

线性关系考察:分别精密吸取2.1.1项下对照品贮备液2,3,6,7,10,12 mL,置25 mL容量瓶中,加水定容,摇匀,依法测定水合氯醛的量。以水合氯醛质量浓度($X, g/mL$)为横坐标、水合氯醛含量(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 0.9788X + 0.0007$ ($r = 0.9997, n = 6$)。结果表明,水合氯醛的质量浓度在0.020 04~0.120 26 g/mL范围内与含量线性关系良好。

精密度试验:精密吸取2.1.1项下对照品贮备液10 mL,置25 mL容量瓶中,加水定容,摇匀,依法连续测定6次。计算得水合氯醛的平均含量为0.101 20 g/mL, RSD 为0.52% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

日间精密度试验:精密称取水合氯醛50.0 g,溶于400 mL水中,滤过,自滤器上加水至500 mL,搅拌(转速为250 r/min)20 min,混匀,即得供试品溶液,分装为5瓶,每瓶100 mL,取其中1瓶,依法在同一天内连续测定6次。结果平均含量为0.102 2 g/mL, RSD 为0.99% ($n = 6$),表明方法的日间精密度良好。

重复性试验:取2.1.1项下对照品贮备液适量,由2个不同的操作人员分别制备6份供试品溶液,依法测定水合氯醛含量。结果平均含量分别为0.100 93, 0.100 81 g, RSD 为0.57% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

回收试验:分别取水合氯醛8.0,10.0,12.0 g,精密称定,分别溶于80 mL水中,滤过,自滤器上加水至100 mL,搅拌(转速为250 r/min)20 min,混匀,即得供试品溶液,制备成高、中、低3个质量浓度的样品各3份,依法测定,并计算回收率。结果见表1。

2.2 单因素考察

2.2.1 考察因素选择

根据样品制备工艺,尽量选择对试验指标影响大的因素。基于成本、生产的可操作性,以及工业化生产的合理性,以溶解水量、搅拌转速、搅拌时间为考察因

表1 回收试验结果($n = 9$)

Tab.1 Results of the recovery test ($n = 9$)

样品含量(g)	测得量(g)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD (%)
0.081 76	0.080 63	98.62		
0.081 25	0.081 19	99.93		
0.081 63	0.080 98	99.20		
0.102 20	0.101 34	99.16		
0.102 17	0.100 82	98.68	98.84	0.69
0.102 63	0.100 10	97.53		
0.122 64	0.120 56	98.30		
0.122 47	0.121 58	99.27		
0.122 33	0.121 03	98.94		

素,以含量均匀度为考察指标。将单因素考察所得样品分别沿液面吸取30 mL,分为上、中、下3层,分别精密量取样品1 mL,按2.1.2项下含量测定方法测定,并分别计算每份样品的 RSD ,其 RSD 越小,表明制备的样品越均匀。

2.2.2 因素考察结果与分析

溶解水量:取水合氯醛10 g,溶于50,60,70,80,90 mL水中,滤过,自滤器上加水至100 mL,搅拌(转速为250 r/min)20 min。当溶解水量为70 mL时,曲线趋于平滑,综合考虑,拟订后续试验中溶解水量的3个水平为70,80,90 mL。详见图1 A。

搅拌转速:取水合氯醛10 g,溶于80 mL水中,滤过,自滤器上加水至100 mL,按150,200,250,300,350 r/min的转速分别搅拌20 min。当转速为250 r/min时,曲线趋于平滑,综合考虑,拟订后续试验中搅拌转速的3个水平为250,300,350 r/min。详见图1 B。

搅拌时间:取水合氯醛10 g,溶于80 mL水中,滤过,自滤器上加水至100 mL,分别按10,15,20,25,30 min搅拌时间搅拌。当搅拌时间为20 min时,曲线趋于平滑,综合考虑,拟订后续试验中搅拌时间的3个水平为10,20,30 min。详见图1 C。

2.3 星点设计-响应面试验

2.3.1 因素与水平

根据单因素考察结果,水平设置不少于3个,但依据不宜过宽的原则选择溶解水量(因素A)、搅拌转速(因素B)、搅拌时间(因素C)3个因素,以样品含量均匀度为考察指标,采用星点设计-响应面法优选工艺。因素与水平见表2。

表2 星点设计-响应面试验因素与水平

Tab.2 Factors and their levels of CCD - RSM

水平	因素A(mL)	因素B(r/min)	因素C(min)
1	70	250	10
2	80	300	20
3	90	350	30

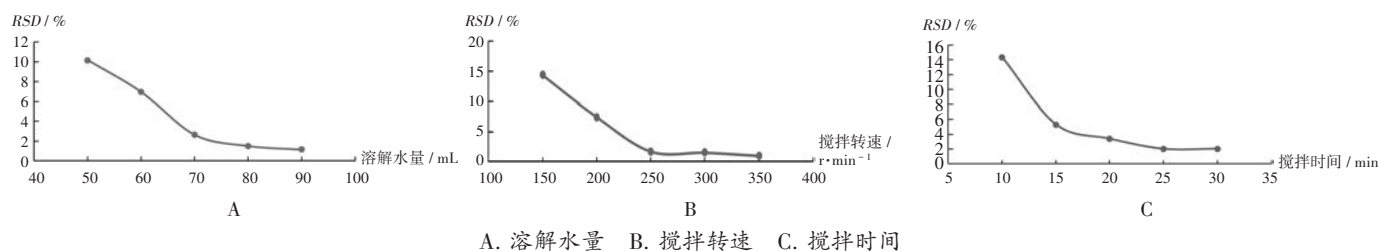


图1 单因素考察结果
A. Dissolved water amount B. Stirring speed C. Stirring time

Fig. 1 Results of the single factor test

2.3.2 模型拟合^[5-20]

提取工艺直观分析结果见表3。采用Design - Expert V8.0.6.1版软件,以样品含量均匀度(Y)为纵坐标,对所选因素分别进行多元线性回归分析及二次多项式拟合,分别得多元线性方程 $Y = 3.27 - 0.52 X_1 - 0.40 X_2 - 1.18 X_3$ ($r = 0.4323, P = 0.0901$)和二次多项式方程 $Y = 2.67 - 0.52 X_1 - 0.40 X_2 - 1.18 X_3 + 1.34 X_1 X_2 - 0.16 X_1 X_3 + 0.21 X_2 X_3 + 1.52 X_1^2 + 0.33 X_2^2 - 0.72 X_3^2$ ($r = 0.9941, P = 0.0001$)。回归模型方差分析结果见表4。可见,二次多项式方程的 $r > 0.9$,更接近1,且 $P < 0.05$,故二次多项式拟合模型为最优模型。绘制样品含量均匀度与各因素的三维响应面图和二维等高线图,结果图2。

表3 提取工艺直观分析结果

Tab. 3 Results of visual analysis for extraction process

试验号	因素A	因素B	因素C	含量 (Y, mg)	试验号	因素A	因素B	因素C	含量 (Y, mg)
1	70	250	20	6.78	9	80	250	10	3.99
2	90	250	20	3.28	10	80	350	10	2.98
3	70	350	20	3.07	11	80	250	30	1.16
4	90	350	20	4.94	12	80	350	30	0.98
5	70	300	10	5.08	13	80	300	20	2.67
6	90	300	10	4.15	14	80	300	20	2.67
7	70	300	30	3.11	15	80	300	20	2.67
8	90	300	30	1.54					

2.3.3 响应面优化与评估

由图2可知,水合氯醛口服溶液的含量均匀度(Y_1)随溶解水量、搅拌转速的增加而逐渐增加,到达顶点后逐步下降;随搅拌时间的增加而增加。采用Design - Expert V8.0.6.1版软件分析,得水合氯醛口服溶液的含量均匀度最佳工艺参数为溶解水量79.79 mL,搅拌转速298.44 r/min,搅拌时间29.76 min。综合考虑,拟订最佳制备工艺为溶解水量79.8 mL,搅拌转速298 r/min,搅拌时间29.8 min。

2.2.4 验证试验

根据2.2.3项下优化结果,结合实际生产,取批号分别为19081200,19081300,19081400的样品溶液各

表4 回归模型方差分析

Tab. 4 ANOVA of the regression model

方差来源	SS	d_f	MS	F值	P值
模型	33.40	9	3.71	94.28	< 0.0001
X_1	2.13	1	2.13	54.16	0.0007
X_2	1.31	1	1.31	33.19	0.0022
X_3	11.08	1	11.08	281.59	< 0.0001
$X_1 X_2$	7.21	1	7.21	183.13	< 0.0001
$X_1 X_3$	0.10	1	0.10	2.60	0.1677
$X_2 X_3$	0.17	1	0.17	4.30	0.0928
X_1^2	8.52	1	8.52	216.45	< 0.0001
X_2^2	0.40	1	0.40	10.11	0.0245
X_3^2	1.91	1	1.91	48.50	0.0009
残差	0.20	5	0.039		
失拟项	0.20	3	0.066		
误差	0.000	2	0.000		
总和	33.59	14			

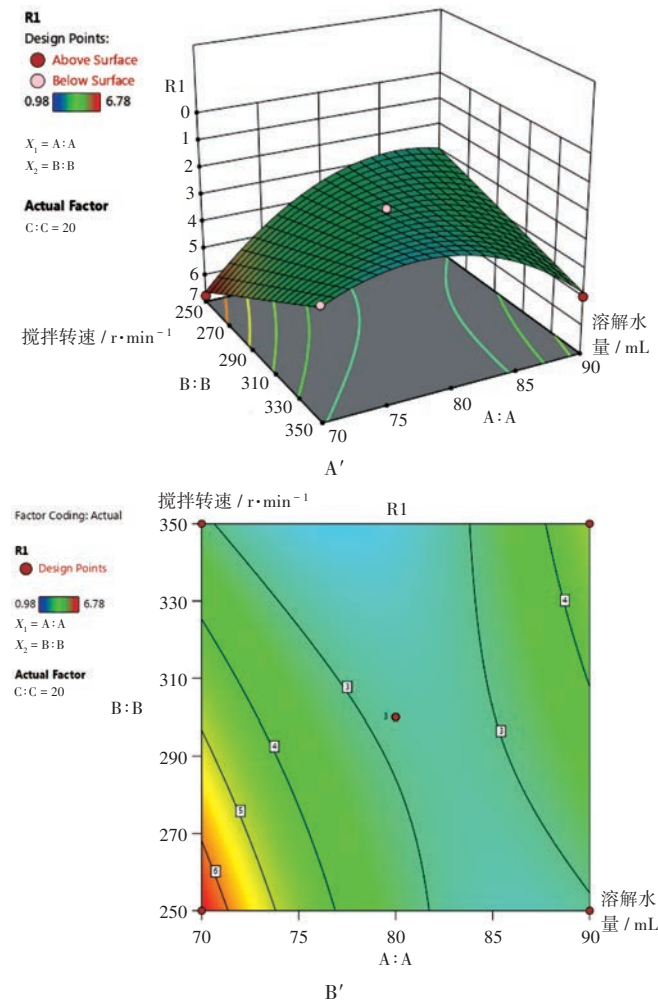
10 g,溶于80 mL水中,滤过,自过滤器上加水至100 mL,以300 r/min的转速搅拌30 min,结果见表5。

3 讨论

水合氯醛口服溶液在临床于麻醉前、手术前和睡眠脑电图检查前用药,主要用于治疗小儿高热、破伤风及子痫引起的惊厥。其含量测定方法参照2020年版《中国药典(二部)》及2011年版《湖北省医疗机构制剂规范》,采用的滴定分析法简单可行、准确度高,可直接应用。

目前,在国内药物制剂工艺优化过程中,均匀设计和正交试验设计方法比较成熟,这2种方法简单可行,结果易得,但精确度不够。本研究中采用的星点设计-响应面法试验次数少,精确度高,预测性高,试验误差范围小,受主观因素干扰小。

水合氯醛在水中溶解后,会在空气中逐渐挥发。水合氯醛口服溶液在临床用于儿科,而儿童属特殊群体,为保证其用药安全,需要更加精准的工艺参数,且能在工业化大生产中适当降低生产能耗。本研究中采用星点设计-响应面法优选水合氯醛口服溶液的制备工



A'. 三维响应面图 B'. 二维等高线图

图2 样品含量均匀度模型拟合图

A'. Three-dimensional diagram of response surface B'. Two-dimensional diagram of contour

Fig. 2 Fitting diagram of content uniformity model of samples

表5 工艺验证试验结果 (n = 3)

Tab. 5 Results of the verification test of process (n = 3)

项目	19081200	19081300	19081400	\bar{X}
质量浓度(g/mL)	0.10071	0.10082	0.10050	0.10068
含量(%)	100.72	100.82	100.50	100.68

艺,选择溶解水量、搅拌转速、搅拌时间3个考察因素,可精确地确定最佳因素水平,使优选工艺参数更加准确,弥补了正交设计与均匀设计方法的不足,采用星点设计-响应面法优选提取工艺更全面,数据处理简单方便,准确度更高。

参考文献

[1] 陈哲,林茂,曾力楠,等. 水合氯醛口服溶液用于儿童镇静催眠安全性的系统评价[J]. 中国药房,2020,31(9):1124-1131.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:107.
[3] 张华,石磊. 水合氯醛溶液中主成分稳定性考察[J].

中国药师,2014,17(1):168-169.

[4] 刘和连,许方,黄海平. EDTA络合滴定法测定黄铜中铜和锌[J]. 冶金分析,2015,35(5):70-73.
[5] 段颀珊,李雪怡,张桂芝. 星点设计-效应面法优化盐酸罗沙替丁醋酸酯胃漂浮缓释片制剂处方[J]. 医药导报,2019,38(11):1470-1474.
[6] 杜鹃,林宁. 星点设计-效应面法优化尼可地尔胃漂浮缓释片制剂处方[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(4):293-296.
[7] 张永萍,徐剑,谢伟杰. 星点设计-效应面法优化咪喹莫特亲水凝胶贴基质处方及成型工艺[J]. 医药导报,2018,37(5):593-599.
[8] 杨柳,王爱武,徐广琪,等. 星点设计-效应面法优化盐酸普萘洛尔凝胶处方基质[J]. 医药导报,2015,34(10):1343-1346.
[9] 袁玉霞,关延彬,周宁,等. 星点设计-效应面法优化复方左氧氟沙星原位凝胶的制备工艺[J]. 医药导报,2014,33(4):481-484.
[10] 耿燕娜,常杰,姜婷婷,等. 星点设计-响应面法优化杜仲漂浮型脉冲释放片处方的研究[J]. 安徽医药,2021,25(12):2360-2363.
[11] 谢静静,杨永寿,郝芳芳,等. 星点设计-响应面法优选美洲大蠊抗肝纤维化颗粒的成型工艺[J]. 医药导报,2021,40(12):1710-1715.
[12] 裴河欢,李琦,孙朋,等. 星点设计-响应面法优选余甘子保健饮料制备工艺[J]. 中国药业,2021,30(9):39-42.
[13] 张蓓,余潇琴,万永艳,等. 星点设计响应面法优选牛樟叶水提物提取工艺[J]. 中国药业,2021,30(7):27-30.
[14] 李雨洋,覃柳馨,陈卫卫,等. 星点设计-响应面法优选黄精固体饮品中黄精多糖的提取工艺[J]. 中国食品添加剂,2021,32(8):44-50.
[15] 梁丹,韦春蕾,曹宇茵,等. 星点设计-响应面法优选壮药盘龙止咳颗粒提取工艺的研究[J]. 湖南中医杂志,2021,37(2):153-158.
[16] 吕鑫,马天翔,顾志荣,等. 星点设计-效应面法优化消风止痒方的提取工艺[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(1):43-49.
[17] 韦艳萍,谭梳恩,陀海燕,等. 星点设计-效应面法优选小儿益肺健脾煎膏剂提取工艺研究[J]. 中国医药导报,2021,18(1):13-17.
[18] 于盼盼,杨秋霞,侯琳,等. 星点设计-效应面法优化盐酸鲁拉西酮片的处方[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(8):890-897.
[19] 谭梳恩,曾佩琴,陀海燕,等. 星点设计-效应面法优化复方二甲双胍缓释片的制备工艺[J]. 中国新药杂志,2019,28(12):1490-1499.
[20] 韩惠强,曾棋平,柯志鸿,等. 星点设计-效应面法优化复方首乌藤合剂总黄酮的提取工艺[J]. 中国药师,2019,22(12):2303-2306.

(收稿日期:2021-11-03;修回日期:2022-07-14)