

星点设计-响应面法优化米拉贝隆缓释片处方

徐斌^{1,2*}, 浦雨伟¹, 周卫³, 丁逸梅^{1,2}, 卢定强^{1,2} (1.南京工业大学药学院, 南京 210009; 2.江苏省药物研究所有限公司, 南京 210009; 3.中国药科大学药学院, 南京 210009)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0110-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.29

摘要 目的:优化米拉贝隆缓释片处方。方法:采用聚氧乙烯(PEO)和羟丙甲基纤维素(HPMC K4M)为缓释骨架材料,以粉末直压法制备米拉贝隆缓释片。以1、3、5、7 h的累积释放度为指标,采用星点设计-响应面法优化处方中PEO、HPMC K4M和包衣液(OPADRY®)的用量,并进行验证。比较所制缓释片与原研片(Myrbetriq™)在不同pH介质(水、pH 1.0的人工胃液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液)中不同转速(100、50 r/min)下的累积释放度,计算相似因子 f_2 ,拟合缓释片的释药模型。结果:优化处方中每片米拉贝隆缓释片含米拉贝隆25 mg、PEO 108.02 mg、HPMC K4M 21.69 mg、OPADRY® 2.27%;其1、3、5、7 h的累积释放度与预测值的相对误差分别为4.78%、3.48%、0.69%、-1.41%。所制缓释片与原研片在不同pH介质中和不同转速下释放曲线的 f_2 均大于65;缓释片释药符合零级释药特征。结论:优化处方制备的米拉贝隆缓释片与原研片的释放行为相似。

关键词 米拉贝隆;缓释片;星点设计-响应面法;处方优化;累积释放度

药模型,即黄芩苷以恒速释药,达到了设计目的。体外释药模型拟合结果见表5。

表5 体外释药模型拟合结果

Tab 5 Results of *in vitro* release model fitting

释药模型	拟合方程	r
Higuchi方程	$y=0.269 0t^{1/2}-0.092 1$	0.987 1
一级方程	$\ln(1-y)=-0.268 1t+0.321 9$	0.986 8
零级方程	$y=6.678 9t+1.619 3$	0.998 5

3 讨论

单层渗透泵片的包衣膜内所含致孔剂可以较好地改善膜的通透性,因致孔剂在溶出介质溶解后所形成的海绵状微孔便于介质的进入和药物的溶出。在本研究中,黄芩苷单层渗透泵片的制备工艺是将药物与PVP K30制备所得的固体分散体与各种辅料混合均匀后直接压片,制得片芯,再进行包衣。而一般双层渗透泵片的片芯却分别含有含药层和助推层,在压片的时候多采用2次填料、2次加压的方法进行压片。因此,相比而言,单层渗透泵片的制备工艺较简单,生产成本相应也较低。而且单层渗透泵片还可以降低打孔型渗透泵片释药孔所造成的在溶出介质中局部药物质量浓度过高所引起的副作用,减小药物对人胃肠道的刺激作用^[7-8]。目前,已经报道的有关黄芩苷的缓释剂型主要有缓释滴丸和缓释片,这两种剂型的制剂释药特征都属于一级释放;而本研究所制备的黄芩苷单层渗透泵片却表现为零级释放,即药物释放速率不随时间而改变的恒速释药。

药物的溶解度不仅会影响其渗透泵片的处方制备工艺,而且对于药物在人体胃肠道中的吸收程度也具有重要的影响,可直接影响药物的生物利用度,因此在将难溶性药物制备成渗透泵片时,还需要提高药物的溶解度^[9]。黄芩苷的溶解度很小,而本研究通过先将其制备

成黄芩苷固体分散体提高了其体外溶出度,再制备成单层渗透泵片,从而使之具有良好的临床应用价值,并适合工业化大生产。本研究也表明,将固体分散体与单层渗透泵的技术联用具有良好的应用前景^[10-11]。

参考文献

- [1] 辛文好,宋俊科,何国荣,等.黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(6):647-653.
- [2] 张婧,樊光辉,刘辉,等.微孔型渗透泵控释制剂的研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(16):1351-1354.
- [3] 赵学玲,李强,龚显峰,等.微孔渗透泵片的药物传递机制[J].药学学报,2007,42(2):226-229.
- [4] 王汝兴,许士奇,陈大为.酮基布洛芬单室型渗透泵片制备工艺的探讨[J].中国医院药学杂志,2006,26(3):304-306.
- [5] 郝海军,贾幼智,韩茹,等.坎地沙坦酯固体分散体单层渗透泵片的制备[J].中国新药杂志,2015,24(5):570-575.
- [6] 杨倪彩,胡晨旸,朱雅玲,等.阿司匹林固体分散体及其胶囊的制备与体外溶出度研究[J].中国药房,2014,25(5):441-444.
- [7] 刘辉,张宜,符旭东,等.布地奈德固体分散体增溶型渗透泵片的研制及其释药机制[J].中国药师,2009,12(1):5-8.
- [8] Chen H, Jiang G, Ding F. Monolithic osmotic tablet containing solid dispersion of 10-hydroxycamptothecin[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(2):131-137.
- [9] 刘龙孝,徐清,姜吉善,等.单层芯渗透泵片用于水不溶性药物的控制释放[J].药学学报,2003,38(12):966-967.
- [10] 陈超,周福军,刘时乔,等.固体分散技术在中药制剂中的应用[J].药物评价研究,2011,34(4):279-282.
- [11] 付聪,杨硕,王立.将难溶性药物制成单层渗透泵片的中间技术:固体分散体技术[J].黑龙江医药,2013,26(6):1016-1018.

* 主管药师,硕士。研究方向:药物新制剂及新技术。电话:025-58139391。E-mail:nanjing5696@126.com

(收稿日期:2016-04-27 修回日期:2016-07-29)
(编辑:刘 萍)

Optimization of Mirabegron Sustained-release Tablets by Central Composite Design-response Surface Method

XU Bin^{1,2}, PU Yuwei¹, ZHOU Wei³, DING Yimei^{1,2}, LU Dingqiang^{1,2} (1.School of Pharmacy, Nanjing Tech University, Nanjing 210009, China; 2.Jiangsu Provincial Institute of Materia Medica, Nanjing 210009, China; 3. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Mirabegron sustained-release tablets. METHODS: Using polyethylene oxide (PEO) and hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC K4M) as the sustained release matrix, Mirabegron sustained-release tablets were prepared by powder direct compression technology. Using 1, 3, 5, 7 h accumulative release rate as indexes, the amounts of PEO, HPMC K4M and OPADRY[®] were optimized by composite design-response surface method, and then validated. Accumulative release rates of sustained-release tablet and original tablet (Myrbetriq[™]) were compared in different pH mediums (water, pH 1.0 simulated gastric fluid, pH 4.5 acetate buffer solution, pH 6.8 phosphate buffer solution) at different rotation rates (100, 50 r/min), and similiar factor f_2 was calculated to fit drug release model of sustained-release tablet. RESULTS: In the optimized firmulation each Mirabegron sustained-release tablet contained mirabegron 25 mg, PEO 108.02 mg, HPMC K4M 21.69 mg, OPADRY[®] 2.27%. Relative error of accumulative release rates at 1, 3, 5, 7 h to predicted value were 4.78%, 3.48%, 0.69% and -1.41%, respectively. f_2 of release curves of sustained-release tablet and original tablet were higher than 65 in different pH medium at different rotation rates. The drug release of sustained-release tablet was fitted to zero-order release equation. CONCLUSIONS: Mirabegron sustained-release tablet by optimized technology is similar to original tablet in drug release behavior.

KEYWORDS Mirabegron; Sustained-release tablet; Central composite design-response surface method; Formulation optimization; Accumulative release rate

米拉贝隆(Mirabegron)为白色粉末,易溶于甲醇、二甲亚砜,几乎不溶于水(0.082 mg/ml)。其属于芳乙酰胺类新型选择性 β_3 肾上腺素受体激动药,作用于膀胱逼尿平滑肌 β_3 肾上腺素受体,使膀胱舒张,促进膀胱充盈并增加储尿量,能有效减少排尿次数,改善膀胱活动过度引起的尿频、尿急和尿失禁等,是此类中首个用于治疗膀胱活动过度症(OAB)的药物。米拉贝隆口服50 mg/d后迅速吸收, t_{max} 为3~5 h, c_{max} 为24~26 ng/mL,终末半衰期约为50 h,口服生物利用度约为35%,效应呈剂量依赖性增加。该药主要经水解酶代谢,部分经葡萄糖醛酸结合反应及细胞色素P₄₅₀(CYP)代谢,主要以原型经尿液和粪便排出体外,部分经呼吸排出^[1]。米拉贝隆片剂由日本安斯泰来(Astellas)制药公司开发,商品名Myrbetriq[™],上市规格为25 mg和50 mg,于2011年9月16日在日本上市,2012年6月28日经美国FDA批准用于治疗成年人OAB。米拉贝隆为OAB患者提供了新的治疗方案,且临床药效较好^[2]。

米拉贝隆目前在国内尚无上市,对米拉贝隆的合成工艺研究已有文献报道,但制剂研究报道较少。本研究采用星点设计-响应面法优化米拉贝隆缓释片处方,以原研片剂Myrbetriq[™]作为参比制剂,比较自制缓释片与参比制剂体外释放行为的相似性。

1 材料

1.1 仪器

C&C600B型单冲式压片机(北京创博佳维科技有限公司);YD-20型片剂硬度仪、RC806型溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司);LC-2010AHT型高效液相色谱仪、2010A型紫外检测器和岛津工作站(日本Shi-

madzu公司)。

1.2 药品与试剂

米拉贝隆对照品(批号:141101,纯度:99.71%)及其原料药(批号:150105,纯度:>98%)均由南京工业大学药学院提供;Myrbetriq[™](日本Astellas Pharma Technologies公司,批号:F1400110,规格:每片25 mg);聚氧乙烯(PEO,型号:WSR N80)、羟丙甲纤维素(HPMC K4M)、欧巴代胃溶型薄膜包衣液(OPADRY[®])均购自上海卡乐康包衣技术有限公司;硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司,药用级);磷酸、磷酸二氢钾为分析纯;乙腈、庚烷磺酸钠为色谱纯;水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 米拉贝隆缓释片的制备

按处方量称取已过80目筛的米拉贝隆原料药与HPMC K4M、PEO,采用等量递增法混合均匀,加入适量助流剂硬脂酸镁。按每片片质量约250 mg、含米拉贝隆25 mg的规格,采用椭圆形8 mm×16 mm浅凹冲模,粉末直接压片,硬度控制在8~10 kg/cm²,以OPADRY[®]包衣后,即得。

2.2 米拉贝隆含量测定方法的建立

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取米拉贝隆对照品10 mg,置于100 mL量瓶中,用甲醇溶解并稀释定容;精密量取1.0 mL,置于10 mL量瓶中,用释放介质稀释定容至刻度,即得。

2.2.2 色谱条件 色谱柱:Cosmosil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μ m);流动相:10 mmol/L庚烷磺酸钠+20 mmol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH至3.0)-乙腈(75:25, V/V),流速:1.0 mL/min;检测波长:250 nm;柱温:35 $^{\circ}$ C;

进样量:20 μL。

2.2.3 方法学考察 按相关方法进行检测,结果显示,所用辅料均对米拉贝隆测定无干扰,其出峰时间为7.4 min。拉米贝隆的检测质量浓度的线性范围为2.818~36.63 μg/mL,峰面积(A)对质量浓度(c)的回归方程为 $A=6.619 4c+1.682 \times 10^3$ ($r=0.999 9$);精密度试验中RSD=0.07% ($n=6$);稳定性试验中样品溶液室温放置24 h的峰面积RSD=0.25% ($n=6$);低、中、高质量浓度(10.02、25.05、32.56 μg/mL)的质控溶液的平均回收率分别为99.78%、100.6%、98.97%,RSD分别为0.87%、1.14%、1.07% ($n=3$),均符合相关要求。

2.3 释放度的测定方法

按2015年版《中国药典》(四部)通则0931溶出度与释放度测定第一法^[9],以脱气的pH 6.8磷酸盐缓冲液(PBS)900 mL为释放介质,转速为100 r/min,温度为(37±0.5)℃,分别于1、3、5、7、8.5、10、12 h取样10 mL,同时补充等量等温释放介质。取样液经0.45 μm微孔滤膜过滤,滤液按“2.2”项下方法测定米拉贝隆含量,计算累积释放度(Q)。

2.4 星点设计-响应面法优化处方

2.4.1 释放因素考察 本研究采用单因素试验对处方各因素进行了预试验。结果发现,米拉贝隆缓释片体外释放行为受PEO、HPMC和包衣液(OPADRY®)用量影响较大。根据原研片 $Q_{7h}>90\%$,确定本研究以 Q_{1h} 、 Q_{3h} 、 Q_{5h} 、 Q_{7h} 为指标,将自制缓释片与参比制剂(Myrbetriq™)的体外释药行为采用相似因子法(f_2)进行比较。 $f_2=50 \cdot \lg\{[1+(1/n) \sum_{i=1}^n (R_i-T_i)^2]^{-0.5} \times 100\}$,其中, R_i 和 T_i 分别代表自制缓释片和参比制剂第*t*点的平均累积释放度, n 为测试点数。当 $f_2>50$ 时认为二者释放行为相似, f_2 的数值越大,释放行为相似度越高^[4]。

2.4.2 星点设计 采用星点设计,以 X_1 (PEO, mg)、 X_2 (HPMC K4M, mg)、 X_3 (包衣液,%)的用量进行3因素5水平的优化试验,在前期单因素基础上确定每片用量优化范围 $X_1:70\sim 140$ mg, $X_2:10\sim 40$ mg, $X_3:1\%\sim 5\%$;以 Q_{1h} 、 Q_{3h} 、 Q_{5h} 、 Q_{7h} 为指标,采用Design Expert 8.0.6软件进行分析。星点设计因素与水平见表1,星点设计与结果见表2。

表1 星点设计因素与水平

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
X_1 ,mg	70	84.19	105	125.81	140
X_2 ,mg	10	16.08	25	33.92	40
X_3 ,%	1	1.81	3	4.19	5

2.4.3 模型拟合 采用Design Expert 8.0.6软件对试验数据进行多元线性回归,并以方程复相关系数(R^2)和置信度(P)为标准进行判定。拟合结果显示,二次多项式模型为最佳拟合模型,各方程如下: $Q_{1h}=46.474 89-0.465 73X_1+0.017 019X_2-3.084 70X_3-0.000 188 552X_1X_2+$

表2 星点设计与结果

序号	X_1	X_2	X_3	$Q_{1h},\%$	$Q_{3h},\%$	$Q_{5h},\%$	$Q_{7h},\%$
1	105.00	25.00	3.00	9.42	33.19	63.15	88.14
2	125.81	16.08	4.19	8.58	35.24	78.61	99.26
3	140.00	25.00	3.00	7.52	29.98	62.14	89.62
4	84.19	33.92	1.81	14.05	43.17	56.29	78.58
5	105.00	25.00	5.00	8.05	33.48	64.78	92.48
6	105.00	40.00	3.00	7.82	27.18	46.88	64.26
7	105.00	25.00	3.00	9.53	36.18	65.14	91.98
8	105.00	25.00	3.00	9.86	36.12	64.15	92.11
9	84.19	16.08	4.19	12.12	41.78	81.14	97.22
10	105.00	25.00	3.00	9.78	37.25	64.89	88.45
11	105.00	10.00	3.00	10.48	36.18	92.35	100.52
12	125.81	33.92	4.19	7.56	26.92	54.16	66.45
13	70.00	25.00	3.00	15.16	45.26	66.26	93.15
14	105.00	25.00	3.00	10.32	36.98	66.27	92.56
15	84.19	16.08	1.81	14.86	43.17	77.25	98.65
16	84.19	33.92	4.19	10.98	34.58	55.14	76.29
17	105.00	25.00	3.00	10.45	35.12	63.47	92.52
18	125.81	16.08	1.81	10.25	29.55	76.15	96.88
19	105.00	25.00	1.00	11.85	35.03	63.56	88.29
20	125.81	33.92	1.81	9.04	26.45	52.48	74.15

$0.013 427X_1X_3 - 0.001 648 64X_2X_3 + 0.001 555 3X_1^2 - 0.001 266 22X_2^2 + 0.128 59X_3^2$ ($R^2=0.968, P=0.006 1$);
 $Q_{3h}=84.043 76 - 0.799 69X_1 + 1.288 41X_2 - 3.565 54X_3 - 0.002 841 75X_1X_2 + 0.081 469X_1X_3 - 0.146 26X_2X_3 - 0.001 805 61X_1^2 - 0.016 567X_2^2 - 0.287 96X_3^2$ ($R^2=0.970, P=0.005 8$);
 $Q_{5h}=112.022 76 - 0.034 737X_1 - 2.296 55X_2 + 1.748 91X_3 - 0.000 781 144X_1X_2 + 0.007 066 74X_1X_3 - 0.068 536X_2X_3 - 0.000 099 724 5X_1^2 + 0.023 519X_2^2 - 0.037 987X_3^2$ ($R^2=0.992, P=0.003 3$);
 $Q_{7h}=55.651 21 + 0.324 72X_1 + 2.283 06X_2 + 6.543 82X_3 - 0.009 791 24X_1X_2 - 0.008 076 27X_1X_3 - 0.128 83X_2X_3 - 0.000 059 934 9X_1^2 - 0.043 231X_2^2 - 0.432 95X_3^2$ ($R^2=0.967, P=0.004 8$)。由优化数学模型的参数可知,3个因素中,释放前、中期(Q_{1h} 、 Q_{3h}) X_1 和 X_3 的系数均为负,说明二者对释放度的影响是同向的,在释放前期(Q_{1h}) X_1 和 X_3 对释放度影响极显著($P<0.01$), X_2 对释放度影响较小;释放中期(Q_{3h}) X_1 和 X_2 对释放度影响极显著($P<0.01$), X_3 对释放度几乎未见影响($P>0.05$);释放中后期(Q_{5h}) X_2 对释放度影响极显著($P<0.01$), X_1 影响较小;释放后期(Q_{7h})除 X_2 对释放度有极显著影响外($P<0.01$), X_1 和 X_3 对释放度几乎未见影响($P>0.05$)。同时 R^2 值(均大于0.9)和 P 值(均小于0.05)亦表明模型的拟合程度良好、代表性好,可用于分析和预测米拉贝隆缓释片的处方。

2.4.4 响应面分析 Q_{1h} 、 Q_{3h} 、 Q_{5h} 、 Q_{7h} 与3个因素的响应面图见图1(无明显影响的图略)。

由1 h释放情况可知,当 X_2 不变时,响应面随 X_1 和 X_3 的增加而下降,而 X_2 变化对释放速率影响不显著。同理分析可知,3 h和5 h的释放速率受 X_1 和 X_2 相互影响,要使 Q 达到最佳值,需要将 X_1 和 X_2 优化到合适的比例。7

表3 处方优化结果

Tab 3 Results of validation test

处方号	$Q_{1h}, \%$			$Q_{3h}, \%$			$Q_{5h}, \%$			$Q_{7h}, \%$			f_2
	测定值	预测值	相对误差	测定值	预测值	相对误差	测定值	预测值	相对误差	测定值	预测值	相对误差	
1	10.04	10.52	4.78	34.23	35.42	3.48	68.19	68.66	0.69	95.62	94.27	-1.41	94.00
2	12.16	10.52	-13.49	39.98	38.22	-4.40	68.57	69.42	1.24	92.19	94.58	2.59	86.57
3	13.27	10.52	-20.72	41.51	38.00	-8.46	67.18	68.66	2.20	89.68	93.62	4.39	76.74

由表3可知, f_2 较大的1号处方为米拉贝隆缓释片最优处方: 每片含米拉贝隆 25 mg、PEO 108.02 mg、HPMC K4M 21.69 mg、OPADRY® 2.27%。对3批自制缓释片在不同介质(水、pH 1.0的人工胃液、pH 4.5醋酸盐缓冲液、pH 6.8磷酸盐缓冲液)中不同转速(100、50 r/min)下的累积释放度进行测定, 取均值与 Myrbetriq™ 进行比较。结果显示, 在不同介质和不同转速下自制缓释片与市售 Myrbetriq™ 的 f_2 均大于 65, 表明自制样品的释药行为与 Myrbetriq™ 基本一致。2种样品在不同 pH 介质中不同转速下的释放比较见表4。

表4 2种样品在不同 pH 介质中不同转速下的释放比较 ($n=6$)

Tab 4 Comparison of the release of 2 samples in different pH mediums at different rotation rates ($n=6$)

转速, r/min	释放介质	样品	不同时间点累积释放度, %							f_2
			1h	3h	5h	7h	8.5h	10h	12h	
100	pH 6.8磷酸盐缓冲液	自制	10.49	34.23	68.19	94.08	95.78	96.52	95.62	97.48
		市售	10.52	35.42	68.66	94.52	100.60	99.04	97.78	
	pH 4.5醋酸盐缓冲液	自制	13.96	43.20	70.58	91.51	97.22	96.58	96.60	80.62
		市售	12.16	39.25	73.19	94.62	100.21	98.98	98.15	
	pH 1.0人工胃液	自制	19.25	58.50	88.35	98.25	96.34	95.29	94.00	76.11
		市售	22.96	52.98	84.91	98.62	99.19	98.25	98.47	
水	自制	5.68	29.48	58.85	81.98	94.15	95.27	94.46	68.33	
	市售	7.65	36.09	64.90	88.16	95.38	96.12	95.54		
50	pH 6.8磷酸盐缓冲液	自制	6.35	23.29	46.78	60.26	72.56	85.29	99.25	83.12
		市售	6.86	25.12	48.69	63.82	74.26	87.11	98.69	
	pH 4.5醋酸盐缓冲液	自制	8.57	28.26	49.16	72.49	86.47	94.28	94.87	69.81
		市售	10.16	32.96	55.49	77.62	89.25	96.95	95.68	
	pH 1.0人工胃液	自制	19.16	51.25	68.19	86.22	92.16	96.79	96.25	74.43
		市售	22.4	55.48	73.84	88.76	94.71	95.74	93.86	
水	自制	4.52	21.62	42.55	58.22	68.66	86.19	98.22	76.32	
	市售	5.30	24.84	45.68	62.19	72.95	85.96	97.86		

2.5 释药机制

药物释放度曲线拟合的模型主要有4种^[5]: 零级释放模型、一级释放模型、Higuchi 方程、Ritger-pappas 方程。对米拉贝隆缓释片的体外释药数据(Q_{1h} 、 Q_{3h} 、 Q_{5h} 、 Q_{7h})进行拟合, 结果见表5。

由表6显示, 米拉贝隆缓释片按 Ritger-Pappas 方程拟合的 r 最大。Ritger-Pappas 模型中的 n 描述了释放机制: 当 $n \leq 0.45$ 时, 药物主要以 Fick 扩散机制释放; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物以扩散和溶蚀并存的方式释放; 当 $n > 0.89$ 时, 药物主要以溶蚀方式释放。同时, n 也可以反映药物释放动力学方面的情况: 当 $n > 0.66$ 时, 药物以零级动力学释放为主^[6]。表5中 $n=1.1408 > 0.89$, 表

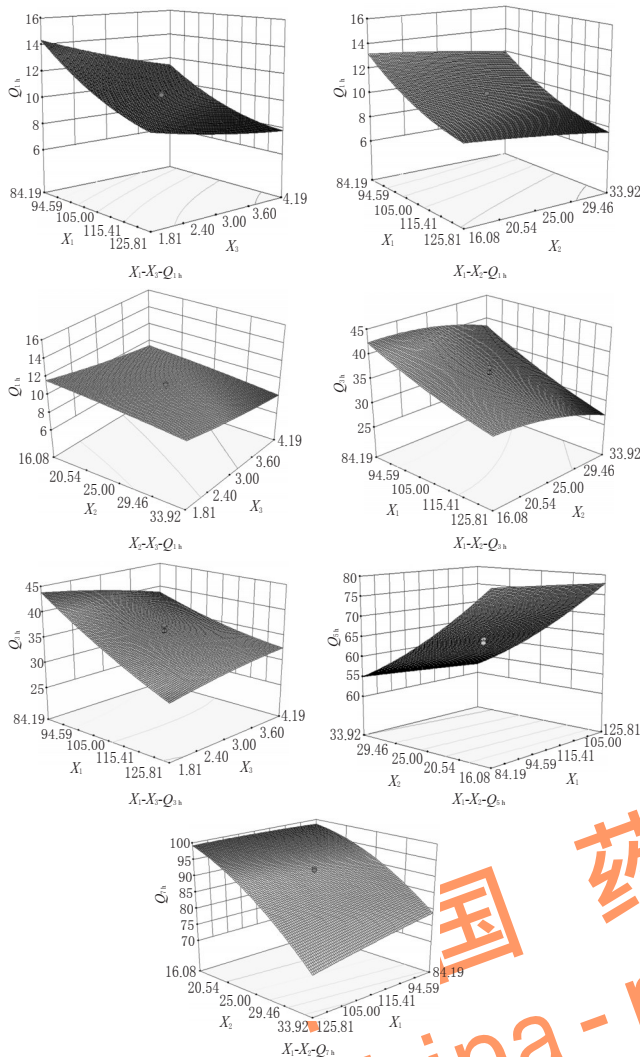


图1 Q_{1h} 、 Q_{3h} 、 Q_{5h} 、 Q_{7h} 与3个因素的响应面图

Fig 1 Response surface plot of Q_{1h} , Q_{3h} , Q_{5h} , Q_{7h} to 3 factors

h 响应面与 5 h 响应面相比, 区分度明显增强, 说明 7 h 骨架材料的控释能力有所减弱, 可能是因为亲水凝胶 X_1 已基本全部溶蚀, 整个骨架已变得松散。

2.4.5 处方优化与验证 为验证所建立模型的预测能力, 将 Myrbetriq™ 的 Q_{1h} 、 Q_{3h} 、 Q_{5h} 、 Q_{7h} 作为目标值, 经 Design Expert 8.0.6 软件处理, 优选处方区域为每片米拉贝隆缓释片中 X_1 为 91.53~108.02 mg, X_2 为 21.50~23.06 mg, X_3 为 2.25%~4.19%。对预测结果进行验证, 在 Design Expert 8.0.6 软件设计的辅料配比中, X_2 、 X_3 变化范围较小, 因此选择对 X_1 的高、中、低 3 个用量处方进行验证。1号、2号、3号处方每片辅料(PEO、HPMC K4M、包衣液)配比依次分别为: 108.02 mg、21.69 mg、2.27%, 95.36 mg、22.29 mg、3.68%, 91.53 mg、23.06 mg、4.19%。首先将 PEO、HPMC K4M 和主药充分混合均匀, 再加适量硬脂酸镁混匀, 粉末直接压片, 硬度 8~10 kg, 包衣, 测定释放度。采用 f_2 法比较测定值与预测值的相似性, 结果见表3。

米拉贝隆缓释片释药机制主要以溶蚀方式释放,呈现零级释药特征。

表5 米拉贝隆缓释片的释药模型拟合结果

Tab 5 Fitting result of drug release model of Mirabegron sustained-release tablet

释药模型	拟合方程	相关系数(<i>r</i>)
零级方程	$Q=14.237t-5.1985$	0.9956
一级方程	$\ln Q=0.1927t+2.282$	0.8902
Higuchi方程	$Q=51.197t^{1/2}-45.707$	0.9704
Ritger-Pappas方程	$\ln Q=1.1408\ln t+1.0142$	0.9979

3 讨论

3.1 骨架材料的选择

市售片的骨架材料主要以PEO为主,PEO作为亲水凝胶骨架材料具有优良的流动性和可压性,按分子质量大小有多种规格。通常对于水溶性较大的药物,其释药方式主要以凝胶扩散机制为主;溶解度较小药物,其释药方式主要依靠骨架的膨胀和溶蚀。米拉贝隆为难溶性药物,在水中几乎不溶,因此选择低分子质量PEO为主要骨架材料,但单独应用PEO释药行为难以达到接近零级,因此加入适量HPMC K4M联合使用^[7]。PEO和HPMC K4M在吸水性、膨胀性、溶蚀性和凝胶强度各项性质参数上差异较大,本研究通过星点设计效应面法优化调整处方中的PEO、HPMC K4M的用量比例,使药物避免出现释药前期释放较快的现象,在控制骨架片初始释药量的同时又能保证其最终释药完全,使骨架片的体外释放更加平稳^[8]。

3.2 处方工艺的优化

米拉贝隆亲水凝胶骨架片中PEO用量较大,如果湿法制粒,制得软材会比较黏连、易结块,制粒时还会产生大量较大的硬颗粒,难以过筛,不便于操作。本研究选取的PEO为颗粒型,可压性和流动性优良,可采用粉末直接压片。这样既有利于操作,又可以避免湿法制粒在干燥时可能产生的二次污染。PEO有一定的引湿性,市售片通过包薄膜衣保证了其稳定性,根据其薄膜衣内容,本研究选取与其相似的OPADRY[®]进行包衣,并通过星点设计考察了其用量对前期释放的影响,获得一个优化水平范围。

3.3 释药行为与释药机制

低分子质量PEO水化和溶蚀速度快,膨胀性能优良。处方中其他条件不变时,PEO的用量对药物的释放有显著影响,PEO用量越小,前期药物释放越快^[9]。将PEO与高黏度的HPMC K4M合用既可以使阻滞释放的凝胶层迅速形成,又可使扩散前沿和溶蚀前沿同时向片心移动,两者的相互作用调节了药物的释放速度,避免了突释。在释放中期吸水饱和的PEO水凝胶与HPMC K4M一起形成相对稳定的水凝胶层,药物的释放随着骨架的逐渐溶蚀而进行;随着药物浓度下降以及PEO水凝

胶的逐渐溶蚀,保证了药物的平稳释放。在释药后期药物浓度显著下降,由于饱和的PEO水凝胶大部分已经溶蚀,加快了药物的释放速率,此时药物的释放主要受HPMC K4M控制,HPMC K4M用量对后期释放的影响起主导作用。在整个药物释放过程中,PEO与HPMC K4M两者的相互作用,避免了在释放前期发生突释,而溶蚀型骨架又使得药物在后期可完全释放^[10]。Ritger-Pappas方程的拟合结果($r=0.9979, n=1.1408$)亦表明,米拉贝隆缓释片释药主要为溶蚀,释药行为呈现零级释药特征。

本文通过星点设计-响应面法设计安排试验并对结果进行拟合分析,建立了PEO、HPMC K4M和包衣液用量与缓释片在 Q_{1h} 、 Q_{3h} 、 Q_{5h} 、 Q_{7h} 之间的多元线性模型。经试验验证,优化处方为每片米拉贝隆25 mg、PEO 108.02 mg、HPMC K4M 21.69 mg、OPADRY[®] 2.27%,其释放度的测定值与预测值趋势基本一致,所建立的模型有良好的预测性,在不同介质及转速条件下与原研片释放行为相似。为了便于操作,建议将OPADRY[®]包衣液增质量拟定在2.0%~3.0%范围内。

参考文献

- [1] 李海元,周峰海,马玉磊,等.膀胱过度活动症治疗新药米拉贝隆[J].中国新药杂志,2014,23(19):2215-2218.
- [2] 唐启东,宫平.米拉贝隆[J].中国药物化学杂志,2012,22(6):544.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:121-124.
- [4] 牛剑钊,林兰,张启明.美国和日本溶出曲线相似性判定方法介绍[J].中国药物评价,2013,30(2):68-69.
- [5] 周卫,谢浩,严相平,等.阿昔洛韦缓释片在不同介质中的释放研究[J].中国药房,2011,22(21):2002-2004.
- [6] 陈秀毅,石海英,赵爱丽.甲磺酸二氢麦角碱缓释片的制备和体外评价[J].中国新药杂志,2013,22(12):1444-1447.
- [7] 王福坚,张自强,周建平,等.Box-Behnken效应面法筛选聚氧乙烯骨架缓释片处方和释药机制的研究[J].药学与临床研究,2013,21(4):339-343.
- [8] 聂淑芳,刘辉,刘艳丽,等.新型缓释骨架材料聚氧化乙烯与HPMC凝胶层结构的差异比较[J].中国医药工业杂志,2011,42(7):521-524.
- [9] 梁静阁,潘卫三,林威,等.星点设计-效应面法优选银杏内酯渗透泵控释片的制备工艺与处方[J].中国药房,2014,25(27):2516-2520.
- [10] 王博,张来华,李苑新,等.亲水凝胶骨架缓释片释药机制评价方法的研究进展[J].中国医药工业杂志,2009,40(10):782-785.

(收稿日期:2016-07-06 修回日期:2016-09-02)

(编辑:邹丽娟)