

星点设计-响应面法优化布地奈德缓释片处方

任远志^{1*}, 张涛², 黄华^{1#}, 刘秀洁², 周劲松²(1.重庆医科大学药剂学研究室, 重庆 400016; 2.福安药业集团重庆礼邦药物开发有限公司, 重庆 401121)

中图分类号 R944.4; Q577 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1395-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.27

摘要 目的: 优化布地奈德缓释片处方。方法: 以2、4、8 h的累积释放度为考察指标, 采用星点设计-响应面法优化布地奈德缓释片处方中羟丙基纤维素L(HPC-L)用量、大豆磷脂用量、填充剂(固定总量200 mg)乳糖-微晶纤维素质量比, 并进行验证。比较所制缓释片与原研制剂在pH 7.2、7.0、6.8的磷酸盐缓冲液中的释药行为。结果: 最优处方为布地奈德9 mg、HPC-L 46.49 mg、大豆磷脂9.23 mg、填充剂乳糖-微晶纤维素质量比为1:2.9; 所制缓释片在2、4、8 h的累积释放度分别为21.9%、50.1%、99.5%, 与预测值(22.0%、50.0%、98.5%)的相对误差分别为0.45%、0.20%、1.02% ($n=3$), 与原研制剂的累积释放度比较相似因子 f_2 均大于5.0。结论: 成功制得布地奈德缓释片, 其释药行为与原研制剂相似。

关键词 布地奈德; 缓释片; 星点设计-响应面法; 处方筛选

Formulation Optimization of Budesonide Sustained-release Tablet by Central Composite Design-response Surface Method

REN Yuanzhi¹, ZHANG Tao², HUANG Hua¹, LIU Xiujie², ZHOU Jingsong²(1. Pharmaceutics Laboratory, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Lybon Pharm-tech Co., Ltd., Fuan Pharmaceutical Group, Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Budesonide sustained-release tablet. METHODS: Using the cumulative releases in 2, 4, 8 h as investigation indexes, central composite design-response surface method was used to optimize the amount of hydroxypropylcellulose L (HPC-L), amount of soybean phosphatides, and filler (fixed total 200 mg) lactose - microcrystalline cellulose mass ratio in the formulation of Budesonide sustained-release tablet, and the verification test was conducted. The release behaviors of prepared sustained-release tablet and original preparation in pH 7.2, 7.0, 6.8 phosphate buffer were com-

量也不同, 并发现了特定条件下中药颗粒存在最适合制粒区间的可行性, 这有助于解决中药制粒过程中遇到的批间差异大、重现性差等问题, 对工业生产具有一定的参考作用; 另外, 利用实验研究为工业生产提供一个制粒区间, 可大大降低工业生产成本、节约资源。

参考文献

- [1] 吴玉霞. 基于中药颗粒设计的制剂规律初探[J]. 中国药业, 2012, 21(18): 17-19.
- [2] 吴玉霞, 钟绍金. 肿节风颗粒原料含水量指标控制及其处方优选[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1881-1884.
- [3] N. Smirani-Khayati, V. Falk, N. Bardin-Monnier, et al. Binder liquid distribution during granulation process and its relationship to granule size distribution[J]. *Powder Technology*, 2009, 195(2): 105-112.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年

* 硕士研究生。研究方向: 药剂学。电话: 023-86502492。E-mail: 413949346@qq.com

通信作者: 教授。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 023-86502492。E-mail: huangh6001@163.com

版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录6.

- [5] 沈翠翠, 徐嘉, 王晓青, 等. 金钱草配方颗粒的制备工艺研究[J]. 中国药房, 2016, 27(4): 521-524.
- [6] 胡纯严, 胡良平. 如何正确运用析因设计: 怎样在药物应用与监测研究中正确运用统计学: 五[J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(5): 44-47.
- [7] 李志西, 杜双奎. 试验优化设计与统计分析[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 162-175.
- [8] 程敬丽, 郑敏, 楼建晴. 常见的试验优化设计方法对比[J]. 实验室研究与探索, 2012, 31(7): 7-11.
- [9] 廖正根, 李哲, 明良山, 等. 高速搅拌湿法制备穿心莲颗粒过程中润湿剂的动态分布规律[J]. 中草药, 2014, 45(16): 2321-2325.
- [10] 廖正根, 明良山, 罗云, 等. 高速搅拌制粒过程参数对穿心莲提取物混合粉体成粒性的影响[J]. 中国药学杂志, 2014, 49(7): 572-577.
- [11] 王文化, 葛少波, 张杰, 等. 中药颗粒剂的防潮措施[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(9): 174-176.

(收稿日期: 2016-06-15 修回日期: 2016-08-09)

(编辑: 刘萍)

pared. RESULTS: The optimal formulation was as follow as budesonide of 9 mg, HPC-L of 46.49 mg, soybean phosphatides of 9.23 mg, filler lactose-microcrystalline cellulose mass ratio of 1:2.9; the cumulative releases in 2, 4, 8 h were 21.9%, 50.1%, 99.5%, the relative errors with predicted values (22.0%, 50.0%, 98.5%) were 0.45%, 0.20%, 1.02% ($n=3$), respectively. Compared with cumulative release of original preparation, the f_2 was higher than 50. CONCLUSIONS: Budesonide sustained-release tablet is successfully prepared, which shows similar release behavior to original preparations.

KEYWORDS Budesonide; Sustained-release tablet; Central composite design-response surface method; Formulation screening

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种发病原因及致病机制至今尚未明确的慢性炎症性疾病,其发病率和患病率都呈明显增加趋势,尤其是在发展中国家,严重影响了人们的生活质量^[1]。布地奈德缓释片作为一种新型糖皮质激素,由意大利 Santarus 公司开发,2013年首次在美国批准上市,用于轻、中度活动性溃疡性结肠炎的缓解治疗,疗效和安全性均较好^[2]。但是此类新型制剂价格昂贵,临床应用受限,若能成功开发原研制剂的可替代品,不失为一种治疗 UC 的新选择。原研专利采用了热熔挤出技术^[3],本实验直接采用湿法制粒,并对处方进行了优化,优化后的处方与原研制剂进行了体外一致性评价,以期产品的后续开发奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

YD-35 智能片剂硬度仪和 RC12A 溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);Mini G 湿法混合制粒机(深圳市信宜特科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

布地奈德缓释片(原研制剂,意大利 Santarus 公司,批号:417615,规格:每片 9 mg);布地奈德原料药(湖北葛店人福药业有限责任公司,批号:BD151101,纯度:99.4%);微晶纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:140707、150101、150211);甲基丙烯酸共聚物 A 型(尤特奇 L100)、B 型(尤特奇 S100)(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号:B140403001、B140705004);大豆磷脂(上海太伟药业有限公司,批号:20150403);柠檬酸三乙酯(蚌埠丰原涂山制药有限公司,批号:140731);二氧化钛(湖南九典制药有限公司,批号:F24150701);羟丙基纤维素 L(HPC-L)、羟丙基纤维素 M(HPC-M)(日本曹达株式会社,批号: NCG-2911、NCH-0801);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 布地奈德缓释片的制备

2.1.1 片芯的制备 将处方量的布地奈德、硬脂酸镁(过 80 目筛)、微晶纤维素,内加 HPC-M 与乳糖混合均匀,加入湿法制粒机中;将大豆磷脂加入适量乙醇中溶解,加入到湿法制粒机中,再加适量纯化水制软材,制粒,干燥,整粒;外加 HPC-L、二氧化硅、硬脂酸镁,混匀,压片。

2.1.2 肠溶包衣片的制备 将尤特奇 L100 和尤特奇 S100 溶于乙醇中,加入处方量柠檬酸三乙酯,搅拌均匀,再加入二氧化钛和滑石粉搅拌均匀后过 80 目筛,即得肠溶包衣液。采用高效包衣机以此肠溶包衣液对“2.1.1”项下制备的片芯进行包衣,制得布地奈德缓释片。

2.2 布地奈德的含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Thermo ODS C₁₈(150 mm×4.6 mm, 3.0 μm);流动相:乙腈-pH 3.2 磷酸盐缓冲液(37:63);流速:1.0 mL/min;柱温:30 °C;检测波长:240 nm;进样量:20 μL。

2.2.2 方法学考察 按方法学相关方法进行考察时发现,由于布地奈德为异构体,10 min 后色谱出现双峰,辅料对其测定无干扰。布地奈德峰面积(A)与质量浓度(c)的回归方程为 $A=40\ 217.65c+1\ 952.34$ ($r=0.999\ 9$),检测质量浓度的线性范围为 1.812~9.060 μg/mL;精密度的 RSD 为 0.09% ($n=6$);高、中、低水平布地奈德溶液的回收率分别为 100.74%、99.65%、100.16% (RSD=0.32%、0.13%、0.40%, $n=3$);稳定性的 RSD 为 1.21% ($n=7$)。色谱图见图 1。

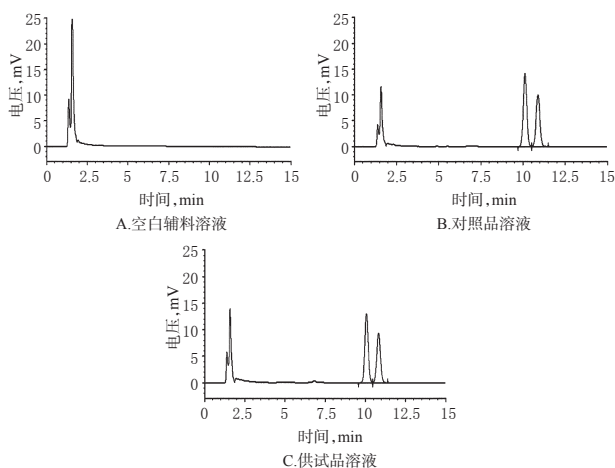


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.3 释放度的测定

参照 2015 年版《中国药典》(四部)肠溶制剂释放度测定方法^[4]进行释放度测定。

2.3.1 酸性介质 为了证明本品在胃中没有释放、肠溶衣膜完整,本试验以 500 mL 含 5% 鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯醚的 pH 1.0 的盐酸溶液为释放介质,转速为 100 r/min,

温度为(37±0.5)℃。于2 h取样5 mL,过滤,弃去初滤液,取续滤液注入液相色谱仪,检测释放度。

2.3.2 中性、弱碱性介质 在“2.3.1”项下试验基础上,将酸性介质更换掉,以1 000 mL含5%鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯醚的pH 7.2、7.0、6.8的磷酸盐缓冲液为释放介质,转速为100 r/min,温度为(37±0.5)℃。分别于2、4、8 h取样5 mL(同时补加等量释放介质),过滤,弃去初滤液,取续滤液注入液相色谱仪,检测释放度。

2.4 处方优化

前期单因素试验结果表明,缓释基质HPC-L、大豆磷脂、填充剂(乳糖-微晶纤维素质量比)为影响释放度的主要因素。本文采用星点设计-响应面法,以HPC-L用量(X_1)、大豆磷脂用量(X_2)以及填充剂(固定总量200 mg)乳糖-微晶纤维素质量比(X_3)为因素,设定其范围分别为 X_1 :36~61 mg, X_2 :5~15 mg, X_3 :1:4~1:2,制备规格为9 mg的布地奈德缓释片。根据星点设计原理,各因素设置5个水平,用代码值 $\pm\alpha$ 、 ± 1 、0来表示。对于3因素的星点设计 $\alpha=1.682$,以中性、弱碱性介质中2、4、8 h的累积释放度(Q_{2h} 、 Q_{4h} 、 Q_{8h})为指标进行处方优化。星点设计因素与水平见表1,设计与结果见表2。

表1 星点设计因素与水平

Tab 1 Factors and levels of central composite design

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
X_1 ,mg	36	41.07	48.5	55.92	61
X_2 ,mg	5	7.03	10	12.97	15
X_3	1:4	1:3.3	1:2.6	1:2.2	1:2

表2 星点设计与结果

Tab 2 Design and results of central composite

序号	X_1 ,mg	X_2 ,mg	X_3	Q_{2h} ,%	Q_{4h} ,%	Q_{8h} ,%
1	55.93	7.03	1:2.2	27.1	61.5	94.9
2	48.50	10.00	1:2	19.9	50.2	95.8
3	36.00	10.00	1:2.6	19.4	49.8	98.7
4	41.07	7.03	1:2.2	16.1	46.1	100.9
5	48.50	10.00	1:4	16.6	42.1	95.7
6	48.50	5.00	1:2.6	26.4	82.1	99.9
7	55.93	12.97	1:2.2	20.3	48.9	94.3
8	41.07	7.03	1:3.3	20.2	52.7	98.2
9	48.50	15.00	1:2.6	10.1	24.8	75.5
10	41.07	12.97	1:3.3	9.5	22.9	65.7
11	41.07	12.97	1:2.2	10.4	22.5	78.0
12	55.93	12.97	1:3.3	17.3	44.5	90.9
13	55.93	7.03	1:3.3	25.6	56.9	96.5
14	61.00	10.00	1:2.6	24.5	57.6	98.9
15~20	48.50	10.00	1:2.6	22.2	52.3	98.0

注:15~20号为重复试验,该行数据均为平均值

Note: No. 15-20 were repeated tests, the data were the average

2.4.1 模型拟合 根据表2结果,采用Design-Expert 8.0统计软件,分别以 Q_{2h} 、 Q_{4h} 、 Q_{8h} 为指标对各因素进行线性、交互项和二项式回归分析。根据相关系数 R^2 尽可能大和 P 尽可能小作为判定标准^[5],得最佳拟合模型: $Q_{2h}=$

$22.23 + 3.12X_1 - 4.31X_2 + 0.5X_3 + 0.16X_1X_2 + 0.96X_1X_3 + 0.81X_2X_3 - 0.3X_1^2 - 1.61X_2^2 - 1.61X_3^2$ ($R^2=0.9315$, $P=0.0001$); $Q_{4h}=48.82+5.91X_1-12.8X_2+1.14X_3$ ($R^2=0.7773$, $P<0.0001$); $Q_{8h}=98.13+2.5X_1-7.52X_2+1.24X_3+6.15X_1X_2-1.65X_1X_3+1.83X_2X_3-0.54X_1^2-4.47X_2^2-1.62X_3^2$ ($R^2=0.9253$, $P=0.0002$)。模型方差分析结果显示, X_3 在3个模型中的 P 值均大于0.05,而 X_1 、 X_2 的 P 值均小于0.05,表明 X_1 、 X_2 对释放度具有显著影响。

2.4.2 响应面优化 绘制了 X_1 、 X_2 与累积释放度的响应面图(X_3 设置为中心点),结果见图2。

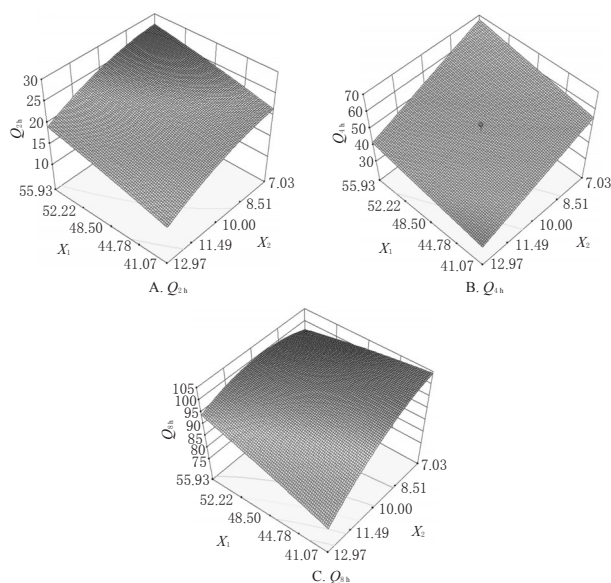


图2 X_1 、 X_2 与 Q 的响应面图

Fig 2 Response surface diagrams of X_1 , X_2 and Q

根据拟合方程和图2结果,对比前期试验中片芯和缓释片释放度差别,现拟定 Q_{2h} 、 Q_{4h} 、 Q_{8h} 的目标值分别为22.0%、50.0%、90%~100%。绘制 X_1 、 X_2 优化的等高线图见图3。

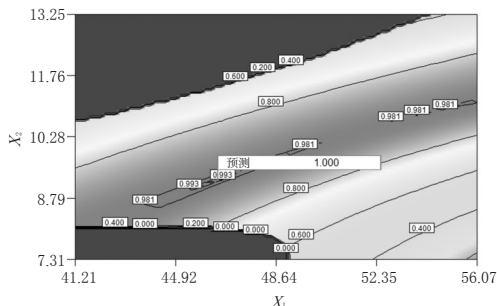


图3 X_1 、 X_2 优化的等高线图

Fig 3 Contour chart of optimized X_1 and X_2

由图3可知,中间长条带区域为最优区域,由此确定最优处方为布地奈德9 mg, HPC-L用量(X_1)为46.49 mg,大豆磷脂用量(X_2)为9.23 mg,填充剂(固定总量200 mg)乳糖-微晶纤维素质量比(X_3)为1:2.9。

2.4.3 验证试验 按最优处方制备3批布地奈德缓释片

片芯,分别考察其在弱碱性介质(pH 7.2磷酸盐缓冲液)中的释放度,计算相对误差[(预测值-实测平均值)/预测值×100%],结果见表3。

表3 验证试验结果

Tab 3 Results of verification test

指标	批1	批2	批3	平均值	预测值	相对误差, %
$Q_{2h}, \%$	20.8	21.5	23.3	21.9	22.0	0.45
$Q_{4h}, \%$	49.2	49.8	51.4	50.1	50.0	0.20
$Q_{8h}, \%$	100.3	98.8	99.5	99.5	98.5	1.02

2.5 布地奈德缓释片的体外释放度测定

按最优处方制备3批布地奈德缓释片片芯后,按“2.1.2”项下方法进行包衣,考察包衣片在酸性介质和中性、弱碱性介质中的释放度,并与原研制剂进行比较。结果发现,自制制剂与原研制剂在酸性介质中的释放度均为0,表明自制制剂抗酸能力好,能够防止药物在胃中释放;二者在中性、弱碱性介质中的释放曲线见图4。

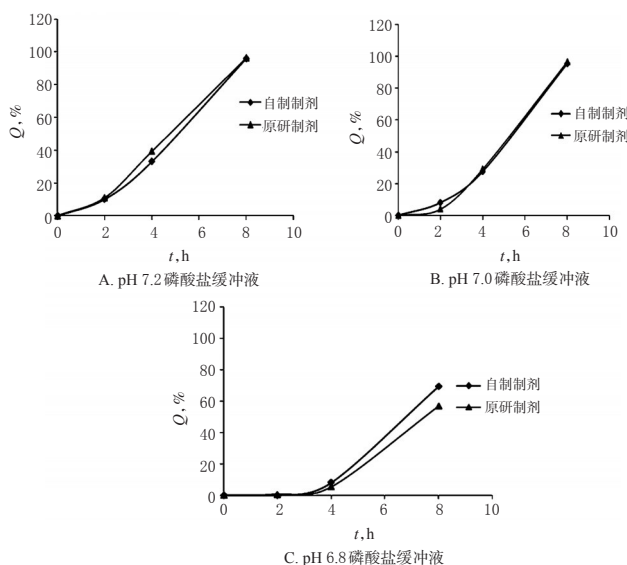


图4 自制制剂与原研制剂在中性、弱碱性介质中的释放曲线

Fig 4 Release curves of self-made preparation and original preparation in neutral, weakly alkaline medium

由图4可知,在pH 7.2、7.0、6.8磷酸盐缓冲液中,对自制制剂与原研制剂的 Q_{2h} 、 Q_{4h} 、 Q_{8h} 进行比较,结果相似因子 f_2 分别为71、78、56,均大于50,表明2条曲线具有相似性,由此表明自制制剂与原研制剂具有等效性。

3 讨论

本文通过最常用的湿法制粒技术,对布地奈德缓释片进行处方优化,与原研热熔挤出技术比较,工艺更加简单,常规设备即可满足制备需求。

近年来,药品质量源于设计(Quality by design, QbD)的理念已逐渐被整个工业界所认可并实施^[6],因此本文采用数学及统计学于一体的方法对方优化进行试验设计。常用的试验设计方法有正交设计、均匀设计和星点设计-响应面法^[7],前两者虽然试验次数少,但是精密度不够、预测性较差,而析因设计试验次数较多、试验周期较长。综合比较之下,本试验选择了星点设计-响应面法对布地奈德缓释片的处方进行优化,该方法具有精密度高、预测性好、实验次数少的特点。

采用多条释放曲线的自制制剂与原研制剂对比研究,是目前仿制制剂与原研制剂一致性评价的常用方法^[8]。本文通过星点设计-响应面法对布地奈德缓释片进行处方优化,并与原研制剂进行3种不同介质中的释放曲线对比研究发现,自制制剂与原研制剂的释放行为相似因子 f_2 均大于50,表明本试验所建立的模型具有较好的预测能力,星点设计-响应面法可较好地运用于该制剂的处方设计。

参考文献

- [1] FDA. Approved drug products label[EB/OL].[2016-05-15].<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.
- [2] R·维拉, M·帕德拉尼, M·阿加尼.控制释放与掩蔽味道的口服药物组合物,意大利:CN1355693[P]. 2002-06-26.
- [3] 陈锋,严常开.治疗溃疡性结肠炎药物的最新进展[J].世界华人消化杂志,2016,24(12):1840-1845.
- [4] 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:通则122-123.
- [5] 高凯,钟昌茂,邝少轶.星点设计-效应面法优化复方氯雷伪麻缓释片的缓释片芯处方[J].中国药房,2014,25(37):3499-3501.
- [6] 张小飞,邢传峰,果秋婷.基于质量源于设计(QbD)理念优化穿心莲内酯固体脂质纳米粒[J].中草药,2015,46(2):194-200.
- [7] 施昶,沈诗偲,黄海飞,等.星点设计-效应面优化法在处方筛选和优化中的应用[J].机电信息,2014(32):41-46.
- [8] 谢沐风.解读“口服固体制剂仿制药一致性评价技术手段:多条溶出曲线”[J].中国医药工业杂志,2013,44(4):411-414.

(收稿日期:2016-07-07 修回日期:2016-09-01)

(编辑:邹丽娟)