

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.16.003

盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊的制备及处方优化

金桂兰^{1,2}, 李雪怡³, 王柯玉³, 林 宁³, 邢翔飞^{1,2}, 龚大春^{2△}

(1. 三峡大学人民医院·宜昌市第一人民医院, 湖北 宜昌 443000; 2. 三峡大学药物制剂研究所, 湖北 宜昌 443000; 3. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065)

摘要:目的 制备盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊,并采用星点设计-响应面(CCD-RSM)法优化处方。方法 以羟丙甲基纤维素(HPMC) K15M、HPMC K100M、聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30 和十六醇的用量为考察因素,以累积释放度(Q)与制剂漂浮性能为评价指标,采用 CCD-RSM 法优化处方,并进行验证。结果 最优处方为 HPMC K15M 35 mg, HPMC K100M 100 mg, PVP K30 11 mg, 十六醇 14 mg。按优化的处方制得盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊,起漂时间 < 1 min, 续漂时间 > 8 h, Q_{8h} > 75%; Q_{2h} , Q_{4h} , Q_{8h} 的实测值分别为 (28.8 ± 0.7)%, (54.8 ± 0.5)%, (79.7 ± 1.1)%, 与预测值的偏差分别为 1.0%, 3.6%, 2.6%。结论 经 CCD-RSM 法优化的处方制得的盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊,漂浮性能良好,且能持续缓慢释药。

关键词:盐酸丁螺环酮;胃漂浮缓释胶囊;星点设计-响应面法;累积释放度;漂浮性能;处方优化

中图分类号:R917;TQ460.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)16-0009-04

Preparation and Formulation Optimization of Buspirone Hydrochloride Gastric-Floating Sustained-Release Capsules

JIN Guilian^{1,2}, LI Xueyi³, WANG Keyu³, LIN Ning³, XING Xiangfei^{1,2}, GONG Dachun²

(1. The People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang First People's Hospital, Yichang, Hubei, China 443000; 2. Institute of Pharmaceutical Preparation, China Three Gorges University, Yichang, Hubei, China 443000; 3. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, China 430065)

Abstract: Objective To prepare Buspirone Hydrochloride Gastric-Floating Sustained-Release Capsules and optimize this formulation by the central composite design-response surface methodology (CCD-RSM). **Methods** Taking the amount of hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) K15M, HPMC K100M, polyvinylpyrrolidone (PVP) K30 and cetyl alcohol as the factors, and taking the *in vitro* cumulative release rate (Q) and the floating performance of the preparation as indexes, the formulation was optimized by CCD-RSM, and then it was validated. **Results** The optimized formulation was as follows: 35 mg HPMC K15M, 100 mg HPMC K100M, 11 mg PVP K30 and 14 mg cetyl alcohol. The indexes of Buspirone Hydrochloride Gastric-Floating Sustained-Release Capsules prepared according to the optimized formulation were as follows: the initial floating time was shorter than 1 min, the duration of floating was longer than 8 h, and the Q_{8h} was over 75%. The measured values of Q_{2h} , Q_{4h} , Q_{8h} from the prepared sustained-release capsules were (28.8 ± 0.7)%, (54.8 ± 0.5)% and (79.7 ± 1.1)%, and the related errors of them to predictive value were 1.0%, 3.6% and 2.6%. **Conclusion** The Buspirone Hydrochloride Gastric-Floating Sustained Release Capsules prepared by optimized formulation with CCD-RSM has good sustained-release and floating performance.

Key words: buspirone hydrochloride; gastric-floating sustained-release capsules; central composite design-response surface methodology; cumulative release rate; floating performance; formulation optimization

丁螺环酮(BUS)是新型氮杂螺环癸烷二酮类药物^[1],通过作用于突触前膜上的多巴胺受体而产生抗焦虑作用。临床研究显示,该药无成瘾性,或对多种受体只产生较小拮抗作用,可长期服用,且不产生耐药性和嗜睡作用^[2],对广泛性焦虑症^[3]、抑郁症和酒精成瘾等症状有良好疗效。研究表明,胃漂浮缓释胶囊密度小,可长时间在胃液中保持漂浮状态,从而缓慢释药,效果良好^[4-5]。本研究中针对丁螺环酮普通片每日需服用2~3次,且半衰期短,长期多次服药,易导致依从性差等问题,在单因素试验基础上,采用星点设计-响应面

(CCD-RSM)法^[6-7],制备盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊并优化其处方^[8],以延长药物作用时间,提高生物利用度。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UV3200 型紫外-可见分光光度计(日本 Shimadzu 公司);BP211D 型十万分之一电子分析天平(德国 Sartorius 公司);ZRS-8G 型智能药物溶出仪(天津市天大天发科技有限公司)。

第一作者:金桂兰,女,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学、药事管理、药剂学,(电子信箱)jin_gl@163.com。

△通信作者:龚大春,男,博士研究生,教授,研究方向为生物制药,(电话)0717-6397565(电子信箱)185195061@qq.com。

1.2 试药

盐酸丁螺环酮对照品(精制,批号为170315,纯度>99%);丁螺环酮原料药(上海玉博生物科技有限公司,批号为20150722);羟丙甲基纤维素(HPMC)K15M、HPMC K100M、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30、十六醇(安徽山河药用辅料有限公司,药用规格);其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 体外释放度测定

2.1.1 方法学考察

取盐酸丁螺环酮对照品适量,精密称定,用0.1 mol/mL 盐酸溶液制成质量浓度分别为3.93, 7.15, 10.19, 15.87, 19.98 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,在238 nm 波长处测定吸光度。以吸光度(A)为纵坐标、盐酸丁螺环酮质量浓度(C)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $A = 0.0512C - 0.0034$, $r^2 = 0.9997$ ($n = 5$)。结果表明,盐酸丁螺环酮质量浓度在3.93~19.98 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与吸光度线性关系良好。

经考察,精密性、稳定性及重复性试验的 RSD 均符合要求。3种质量浓度回收试验所得平均回收率分别为101%, 99%, 101%, RSD 分别为0.27%, 0.26%, 0.31%。

2.1.2 释放度测定

按2015年版《中国药典(四部)》通则0931 第一法(篮法)^[9]操作,转速为100 r/min,温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,释放介质为0.1 mol/mL 的盐酸溶液900 mL,在规定时间内分别取样5 mL(同时补充同温度的5 mL 介质),经0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,在238 nm 波长处测定吸光度,并带入标准曲线计算累积释放度(Q)。

2.2 处方优化

2.2.1 缓释胶囊制备

分别称取处方量成分(过100目筛)、HPMC K15M、HPMC K100M、PVP K30 和十六醇,与丁螺环酮均匀混合,装入空胶囊壳内,70 $^\circ\text{C}$ 恒温烘烤20 min,室温冷却。制得质量为180 mg 的盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊(每粒含盐酸丁螺环酮15 mg)。

2.2.2 漂浮性能考察

取盐酸丁螺环酮胃漂浮胶囊,依法测定释放度,记录胶囊起漂时间及续漂时间。

2.2.3 试验设计

经单因素试验考察,将制剂处方中 HPMC K15M, HPMC K100M, PVP K30 和十六醇的用量设为影响药物释放和漂浮性能的主要因素。按 CCD-RSM 法优化的原理设计了4因素5水平试验,HPMC K15M 用量(X_1)、HPMC K100M 用量(X_2)、PVP K30 用量(X_3)及

十六醇用量(X_4),因素水平见表1,试验设计及结果见表2。试验中以缓释胶囊中药物在2,4,8 h 的 Q_{2h} , Q_{4h} , Q_{8h} ,以及药物的起漂及续漂时间作为评价标准。 Q 的控制范围为: Q_{2h} (25%~35%), Q_{4h} (45%~55%), Q_{8h} (75%~85%)。

表1 因素与水平(处方量约为180 mg)

因素	水平值				
	-1.732	-1	0	1	1.732
$X_1(\text{mg})$	96.30	98.00	100.50	103.00	104.70
$X_2(\text{mg})$	31.30	33.00	35.50	38.00	39.70
$X_3(\text{mg})$	8.98	10.00	11.50	13.00	14.02
$X_4(\text{mg})$	6.59	10.00	15.00	20.00	24.41

表2 试验设计及结果($n = 3$)

序号	X_1 (mg)	X_2 (mg)	X_3 (mg)	X_4 (mg)	Q_{2h} (%)	Q_{4h} (%)	Q_{8h} (%)	起漂时间 (min)	续漂时间 (h)
1	1	1	1	-1	32	61	79	<7	>8
2	1	1	-1	-1	27	54	69	<7	>8
3	1	-1	1	1	32	58	79	3	>8
4	-1	1	-1	1	34	63	74	<3	>8
5	1	-1	-1	1	42	57	77	<3	>8
6	-1	-1	1	-1	35	66	81	<7	>8
7	-1	1	1	1	39	69	73	<3	>8
8	-1	-1	-1	-1	29	54	76	<7	>8
9	-1.732	0	0	0	31	67	77	<5	>8
10	1.732	0	0	0	32	59	73	<5	>8
11	0	-1.732	0	0	29	43	79	<5	>8
12	0	1.732	0	0	34	65	74	<5	>8
13	0	0	-1.732	0	21	45	66	<5	>8
14	0	0	1.732	0	25	56	81	<5	>8
15	0	0	0	-1.732	22	49	76	未起漂	未起漂
16	0	0	0	1.732	24	57	85	1	>8
17~21	0	0	0	0	25	51	81	<1	>8

2.2.4 模型拟合

试验数据采用 Design Expert 8.0.6.1 软件进行多元线性回归拟合及二元多项式拟合^[10]。在置信度($P < 0.05$)的显著标准下,剔除不显著项,选取复相关系数(r^2)较大的模型对其进行优化。

多元线性拟合方程: $Q_{2h} = 24.40 - 2.97X_1 + 0.30X_2 - 1.13X_3 + 1.19X_4 - 0.94X_1X_2 + 0.38X_1X_3 - 0.58X_1X_4 + 1.13X_2X_3 + 0.40X_2X_4 - 0.12X_3X_4$ ($r^2 = 0.3401$); $Q_{4h} = 50.42 - 7.43X_1 - 2.38X_2 + 4.61X_3 + 3.27X_4 + 1.77X_1X_2 - 1.25X_1X_3 - 3.88X_1X_4 - 4.68X_2X_4 - 1.50X_3X_4$ ($r^2 = 0.6103$); $Q_{8h} = 80.39 - 1.19X_1 - 1.93X_2 + 3.02X_3 + 2.68X_4 + 2.93X_1X_2 + 1.00X_1X_3 - 1.19X_2X_4 - 1.75X_3X_4$ ($r^2 = 0.5988$)。

二项式拟合方程: $Q_{2h} = 24.40 - 2.97X_1 + 0.30X_2 - 1.13X_3 + 1.19X_4 - 0.94X_1X_2 + 0.38X_1X_3 - 0.58X_1X_4 +$

1. $13_2 X_3 + 0.40 X_2 X_4 - 0.12 X_3 X_4 + 3.69 X_1^2 + 2.81 X_2^2 + 2.81 X_3^2 - 0.19 X_4^2$ ($r^2 = 0.9545$); $Q_{4h} = 50.42 - 7.43 X_1 - 2.38 X_2 + 4.61 X_3 + 3.27 X_4 + 1.77 X_1 X_2 - 1.25 X_1 X_3 - 3.88 X_1 X_4 - 4.68 X_2 X_4 - 1.50 X_3 X_4 + 1.88 X_1^2 + 4.89 X_2^2 + 1.71 X_3^2 + 0.47 X_4^2$ ($r^2 = 0.9545$); $Q_{8h} = 80.39 - 1.19 X_1 - 1.93 X_2 + 3.02 X_3 + 2.68 X_4 + 2.93 X_1 X_2 + 1.00 X_1 X_3 - 1.19 X_2 X_4 - 1.75 X_3 X_4 - 1.64 X_1^2 - 1.11 X_2^2 - 2.17 X_3^2$ ($r^2 = 0.9212$).

由多元线性拟合方程和二项式拟合方程的复相关系数可见,所得药物在 2,4,8 h 拟合方程的 r^2 项均比二项式拟合方程的复相关系数更大,表明二项式方程拟合效果更佳。经简化后所得药物在 2,4,8 h 的模型方程 $P < 0.05$, $r^2 > 0.92$,表明方程可信度较高。拟合方程方差分析见表 3。

2.2.5 响应面回归分析结果

根据简化后的二项式拟合方程,分别绘制 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 对 Q_{2h} , Q_{4h} , Q_{8h} 的三维响应面图和等高线图(以 Q_{2h} 为例),结果见图 1 和图 2。

经模型拟合,同时将效应面对应的等高线叠加,得辅料用量预测的最佳范围,HPMC K15M 为 32.65 ~ 36.82 mg, HPMC K100M 为 98.65 ~ 103.71 mg。优化处方的等高线叠加图(PVP K30 11.00 mg、十六醇 14.00 mg)见图 3。

为方便制备,综合考虑后确定最佳处方为 HPMC K15M 35 mg, HPMC K100M 100 mg, PVP K30 11 mg, 十六醇 14 mg。

2.3 处方验证

用相同制备工艺按最佳处方制备 3 批盐酸丁螺环

表 3 拟合方程方差分析

方差来源	Q_{2h} P 值		Q_{4h} P 值		Q_{8h} P 值	
	原方程	简化后	原方程	简化后	原方程	简化后
模型	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
X_1	0.0189	0.0189	0.0938	0.1132	0.3709	0.3055
X_2	0.7607	0.7607	0.0016	0.0012	0.2722	0.2084
X_3	0.1092	0.1092	0.0055	0.0053	0.0088	0.0026
X_4	0.2495	0.2495	0.0938	0.1132	0.0725	0.0391
$X_1 X_2$	0.4717	0.4717	0.5943	0.6287	0.1185	0.0732
$X_1 X_3$	0.6495	0.6495	0.2601	0.2987	0.3709	0.3055
$X_1 X_4$	0.6522	0.6522	0.0180	0.0204	0.6515	0.6053
$X_2 X_3$	0.2015	0.2015	1.0000	-	0.8170	-
$X_2 X_4$	0.7527	0.7527	0.8199	0.8304	0.4871	0.4264
$X_3 X_4$	0.8786	0.8786	0.1863	0.2190	0.1415	0.0917
X_1^2	0.0007	0.0007	0.0005	0.0003	0.0761	0.0393
X_2^2	0.0027	0.0027	0.0476	0.0682	0.2001	0.1344
X_3^2	0.0027	0.0027	0.4536	0.5655	0.0295	0.0116
X_4^2	0.7464	0.7464	0.0921	-	0.6824	-
r^2	0.9545	0.9545	0.9539	0.9545	0.8804	0.9212

酮胃漂浮缓释胶囊,进行处方验证。各时间点药物累积释放度的预测值和实际值见表 4。体外释药曲线见图 4,结果显示,各项指标偏差的绝对值均小于 5%,表明所建模型有良好的预测性;优化所得处方制备的胃漂浮缓释胶囊的起漂时间短于 1 min,续漂时间长于 8 h, Q_{8h} 均大于 75%,重复性良好,符合试验设计目的。

3 讨论

按最佳处方比例制备的胃漂浮缓释胶囊,采用 Origin Pro9 软件对药物体外 Q 进行拟合。按 Ritger-peppas 方程拟合得 $n = 0.602$ ($0.45 < n < 0.89$),说明药

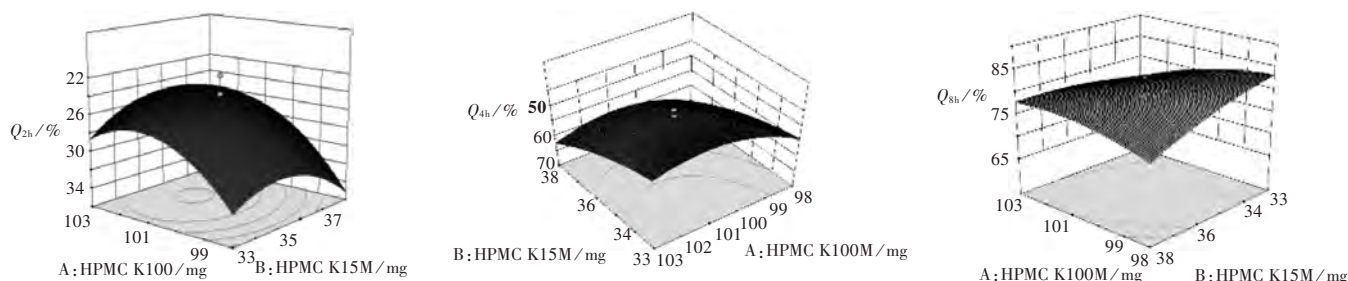


图 1 盐酸丁螺环酮 Q_{2h} , Q_{4h} , Q_{8h} 的响应面图

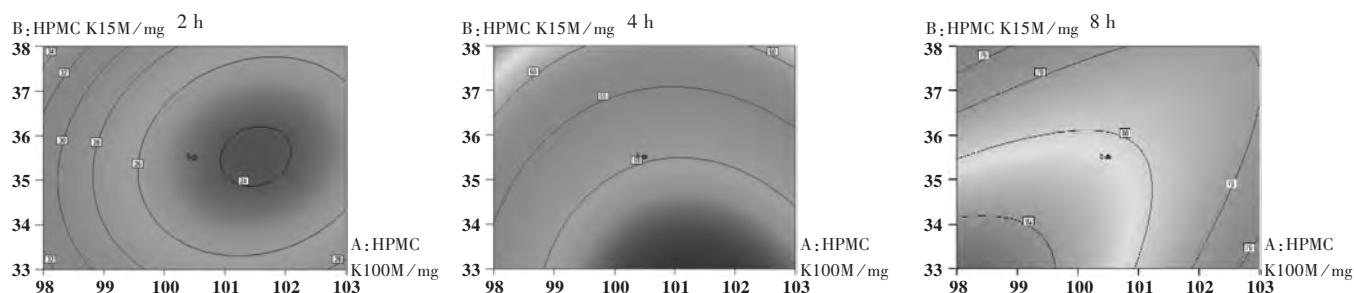


图 2 盐酸丁螺环酮 Q_{2h} , Q_{4h} , Q_{8h} 的等高线图

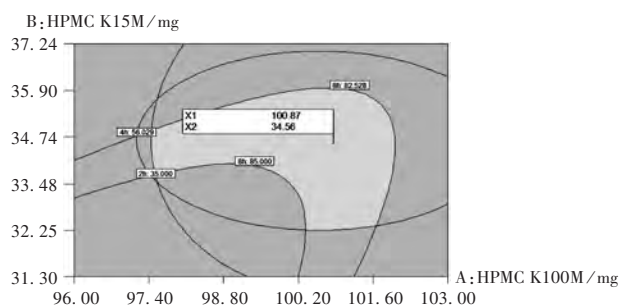


图3 盐酸丁螺环酮 Q_{2h} , Q_{4h} , Q_{8h} 的等高线图

表4 验证处方的累计释放大度 ($n=3$)

处方	$Q_{2h}(\%)$	$Q_{4h}(\%)$	$Q_{8h}(\%)$
预测值	28.5	52.8	81.8
实测值	28.8 ± 0.7	54.8 ± 0.5	79.7 ± 1.1
偏差	1.0	3.6	2.6

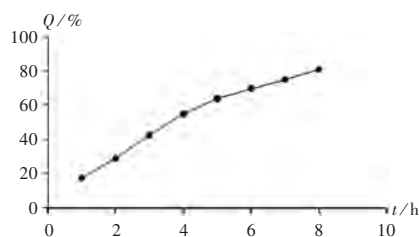


图4 优化处方的体外释放曲线图 ($n=3$)

物释放为菲克扩散^[11],通过骨架溶蚀和扩散共同完成释药。十六醇因具有疏水性及低密度的特点成为影响药物漂浮的主要因素,可使盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊在水化前迅速漂起,可并能防止内含空气的逃逸,使其保持漂浮状态且稳定释药^[12]。PVP可增加药物亲水性,加快药物的水化速率。释药前期,胶囊体积增大,表面吸水膨胀形成凝胶层,但十六醇和 HPMC K15M 的阻滞作用使释放递质不能快速渗透至囊芯,从而使前期药物不突释。此时,药物主要以扩散方式从基质中释放;释药后期,由于凝胶层的吸水溶蚀,以凝胶骨架溶蚀作用为主。释药后期,随着 HPMC K100M 的逐渐溶解,药物以溶蚀的方式从基质中释放。

漂浮性能的评价分起漂时间和续漂时间两部分考察,并一同作为星点设计的考察指标,剔除少数不满足漂浮条件的处方后获得最佳处方(漂浮要求起漂时间在 10 min 内,越早越好,且续漂时间超过 8 h)。试验结果显示,仅有少数处方不满足漂浮性能要求,对结果影响较小。

由于表面的药物迅速溶出,胃漂浮型胶囊在人工胃液 0~1 h 中溶出较快,保证了盐酸丁螺环酮的快速起效。在 1~8 h 过程中符合恒速释放过程,这段时间维持了盐酸丁螺环酮的长效作

用。胃漂浮缓释胶囊热处理过程中,十六醇熔融、均匀渗入各组分中,冷却时固化,可将各成分紧密黏合,使胶囊具有一定强度,体外释药也满足处方设计要求。为了使释药过程达到前期不突释、后期稳定释放的目的,在等高线叠加所得预测最佳范围内确定优化处方,HPMC K15M 35 mg, HPMC K100M 100 mg, PVP K30 11 mg, 十六醇 14 mg。经处方验证, Q_{8h} 可达 75%。与本课题组制备的缓释片剂相比^[13],制得的盐酸丁螺环酮胃漂浮胶囊 Q_{2h} 减少约 5%,有效避免了突释现象, Q_{8h} 提高约 3%,即本缓释胶囊有效延长了药物作用时间。

综上所述,采用 CCD-RSM 法优化了盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释胶囊制剂处方,以较少的试验次数,拟合了效应变量对考察因素变量的响应面,结果较理想。弥补了正交试验的不足,所得模型具有良好的准确性和预测性。

参考文献:

- [1] 张 蓉. 认知行为疗法对广泛性焦虑障碍的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(7): 832-834.
- [2] 冯超英. 焦虑症的药物治疗研究进展[J]. 医药导报, 2006, 25(5): 447-450.
- [3] 劳荣巨, 李伟恩, 胡荣亮, 等. 焦虑抑郁障碍药物药理学监护临床研究[J]. 中国药业, 2017, 26(10): 85-88.
- [4] 刘 珠, 杨 勃, 高振强. 复方托拉唑啉胃内漂浮片的制备及含量测定[J]. 中国药业, 2007, 16(3): 41-42.
- [5] 王如意, 刘 怡. 盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片的设计、制备与体外评价[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(24): 2135-2138.
- [6] MEKA VS, THING LK, GORAJANA A, et al. Formulation and optimization of gastric floating drug delivery system using Central composite design and its biopharmaceutical evaluation[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(4): 1373-1387.
- [7] 李玉静. 星点设计-效应面法优化双嘧达莫包合物制备工艺[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(2): 129-132.
- [8] ARA KM, JOWKARDERIS M, RAOFFIE F. Optimization of supercritical fluid extraction of essential oils and fatty acids from flaxseed (*Descurainia Sophia* L.) seed using response surface methodology and central composite design[J]. Journal of Separation Science, 2015, 38(9): 1591-1600.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 121.
- [10] 屈云萍, 蔡向杰, 王 娇, 等. 星点设计-效应面法优化玄麦甘桔含片处方[J]. 中国药业, 2017, 26(22): 4-7.
- [11] 徐 斌, 浦雨伟, 周 卫, 等. 星点设计-响应面法优化米拉贝隆缓释片处方[J]. 中国药房, 2017, 28(1): 110-114.
- [12] 林 宁. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 344-345.
- [13] 李雪怡, 段颐珊, 王柯玉, 等. 星点设计-效应面法优化盐酸丁螺环酮胃漂浮缓释片处方[J]. 医药导报, 2018, 37(8): 986-989.

(收稿日期: 2018-11-20)

本栏自由

重庆英康医疗器械有限公司

协办