

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.01.011

Box - Behnken 设计 - 响应面法优化盐酸地芬尼多 双层渗透泵控释片处方*

曾媛¹, 刘辉¹, 胡华^{1△}, 朱兰琼^{1,2}

(1. 中国人民解放军中部战区总医院医疗保障中心药剂科, 湖北 武汉 430070; 2. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515)

摘要:目的 优化盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片的处方。方法 根据预试验结果,以含药层 NaCl 处方量、助推层聚氧乙烯(PEO)处方和包衣增重为自变量,以 12 h 累积释放度和释药曲线拟合度为因变量,采用 Box - Behnken 设计 - 响应面法筛选最佳处方并验证,并考察其稳定性。结果 三次多项式模型为最佳拟合模型。盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片的最优处方为,含药层 NaCl 每片 10.50 mg,助推层 PEO 每片 64 mg,包衣增重 6.50%。所得 3 批样品的 12 h 累积释放度分别为 80.14%,79.14%,78.08%,释药曲线拟合度分别为 0.973 5,0.994 2,0.982 8,且实测值与预测值无显著差异。稳定性考察结果表明,该制剂在高湿环境下稳定性较差,应置干燥、密闭环境保存。结论 Box - Behnken 设计 - 响应面法优选的处方合理,制得的盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片具有显著的缓释特征,且稳定性较好。

关键词:盐酸地芬尼多;双层渗透泵控释片;Box - Behnken 设计 - 响应面法;处方优化;稳定性

中图分类号:R944

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)01-0040-06

Formulation Optimization of Difenedol Hydrochloride Double - Layer Osmotic Pump Controlled - Release Tablets by Box - Behnken Design - Response Surface Methodology

ZENG Yuan¹, LIU Hui¹, HU Hua¹, ZHU Lanqiong^{1,2}

(1. Department of Pharmacy of Medical Security Center, The General Hospital of Central Theater Command of the PLA, Wuhan, Hubei, China 430070;

2. College of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510515)

Abstract: Objective To optimize the formulation of Difenedol Hydrochloride Double - Layer Osmotic Pump Controlled - Release Tablets. **Methods** According to the pre - test results, the NaCl content of the drug layer, the polyethylene oxide (PEO) content of the push layer and the weight gain of the coating layer were selected as independent variables, and the 12 - hour cumulative release rate and the drug release curve fitting degree were taken as the dependent variables. Box - Behnken design - response surface methodology was used to screen the best prescription, and the verification test was carried out. The stability of the prescription was investigated. **Results** The cubic polynomial model was the best fit model. The optimal prescription of Difenedol Hydrochloride Controlled - Release Tablets was as follows: the NaCl content of the drug layer was 10.50 mg per tablet, the PEO content of the push layer was 64 mg per tablet, and the coating weight gain was 6.50%. The 12 - hour average cumulative release of the three batches of optimized samples were 80.14%, 79.14%, 78.08%, respectively, the linear fits of the release curve R^2 were 0.973 5, 0.994 2, and 0.982 8, respectively, and there was no significant difference between the measured and predicted values. The results of the stability test showed that the preparation had poor stability in a high humidity environment and should be stored in a dry and closed environment. **Conclusion** The optimized prescription screened by Box - Behnken design - response surface methodology is reasonable, and the prepared Difenedol Hydrochloride Double - Layer Osmotic Pump Controlled - Release Tablets have significant sustained - release characteristics and good stability.

Key words: difenedol hydrochloride; double - layer osmotic pump controlled - release tablets; Box - Behnken design - response surface methodology; formulation optimization; stability

盐酸地芬尼多为强效抗晕止吐药,适用于预防和
治疗由多种原因引起的眩晕、恶心呕吐,且不良反
应少,1967年在美国批准上市,我国于1975年开始进行药
理毒理、药物剂型等相关研究^[1-2]。国内目前已有28个
盐酸地芬尼多制剂获批上市,均为普通片剂,规格为每
片25 mg。临床治疗晕动病时,用法用量为每天3次、每

次1~2片,用于长途旅行或远航防治晕动病时需日服
多次,易导致血药浓度波动^[3]。利用渗透泵控释技术制
备的具有零级释药特征的盐酸地芬尼多双层渗透泵控
释片,每日只需服用1次,且血药浓度平稳,安全性高。
双层渗透泵(推拉式渗透泵, PPOP)片芯由含药层和助
推层组成,在片芯外包裹一层具有半透性的刚性衣膜

*基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项[2018ZX09J18110-002];中国人民解放军联勤保障部队战勤部科研项目[CLB18J043]。

第一作者:曾媛,女,硕士,主管药师,研究方向为药物新剂型与新技术,(电话)027-50772889(电子信箱)1056873163@qq.com。

△通信作者:胡华,女,大学本科,副主任药师,研究方向为药物新剂型与技术,(电话)027-50772872(电子信箱)779262517@qq.com。

后,在含药层表面采用激光打孔的方式打一释药小孔,即得双层渗透泵片^[4]。口服双层渗透泵控释片后,水分由衣膜渗透进入片芯含药层,形成药物混悬液;由于衣膜内容积的限制,在助推层高分子材料吸水膨胀后的推动作用下^[5],含药层药物以混悬液的形式从释药孔中恒速释放^[6]。渗透泵控释制剂的释药行为和释药速率受药物、片芯处方、半透性衣膜处方等因素影响,故选择合适的处方优化方法尤为重要^[7]。预试验结果表明,片芯含药层处方、助推层处方、包衣膜处方等因素对盐酸地芬尼多控释片释药行为的影响呈非线性,普通的正交设计和均匀设计均运用线性模型拟合,虽然试验次数较少,但无法考察各因素间的相互作用,且预测效果不佳。Box - Behnken 设计 - 响应面法采用非线性数学模型拟合,在中心点进行重复性试验,通过拟合各考察指标的响应面,不仅提高了试验的精确度,还能明确各因素、指标与响应值间的关系等,确定最佳水平范围,同时可对拟合效果进行方差分析^[4,8]。本研究中采用 Box - Behnken 设计 - 响应面法优化了盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片的处方并考察其稳定性。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

DP - 1.5 型单冲压片机(上海天驹制药机械有限公司);WGL - 125B 型电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);BY - 300A 型小型包衣机(上海沪粤明科学仪器有限公司);SDK - I - 02 型激光打孔机(天津市工业自动化仪表研究所);RC - 806 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);SPX - 250C 型恒温恒湿箱(上海博讯实业有限公司);DELTA - 320 型 pH 计(瑞士 Mettler Toledo 公司);BT25S 型电子天平(德国 Sartorius 公司,精度为 0.01 mg);Agilent1200 型高效液相色谱仪(Agilent Technologies Inc.)。

1.2 试药

盐酸地芬尼多对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 100841 - 201303,含量为 99.60%);盐酸地芬尼多原料药(湖南千金湘江药业股份有限公司,批号为 20150113);聚氧乙烯(PEO,卡乐康公司,批号为 D682J3SRH2);氯化钠(NaCl,江苏勤奋公司,批号为 20151019);聚乙烯吡咯烷酮(PVP - K30,批号为 150206),硬脂酸镁(批号为 140216),均购自安徽山河药用辅料有限公司;醋酸纤维素(CA,Eastman Inc.,批号为 AC - 02379NF);聚乙二醇 4000(PEG 4000,南京威尔化工有限公司,批号为 20110101);氧化铁红(上海一品颜料有限公司,批号为 20160523);95%乙醇(吉林省新天龙实业股份有限公司,批号为 20150228);丙酮(分析纯,天津市富宇精细化工有限公司);磷酸、三乙胺

(色谱纯,上海 Dikma 公司);甲醇(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 双层渗透泵控释片的制备

片芯制备^[4]:称取处方量盐酸地芬尼多、PEO、NaCl,研磨,过 80 目筛,按等量递增法混匀,加入适量黏合剂 PVP - K30 乙醇溶液,制软材,过 20 目筛,获得含药层湿颗粒 a;另分别称取处方量助推层各辅料,过 80 目筛,混匀,加入适量 95%乙醇,制软材,过 20 目筛,获得助推层湿颗粒 b。40℃干燥至水分为 1%~3%(约 4 h),用 18 目筛整粒,分别加入处方量硬脂酸镁,混匀,即得含药层颗粒 a 和助推层颗粒 b。采用双层压片技术,先加入含药层颗粒 a,轻压成形后倒入助推层颗粒 b,压制成硬度为 60~80 N 的双层片芯。

包衣:称取处方量 CA,溶于适量丙酮中,缓慢加入溶解完全的 PEG4000 水溶液,持续搅拌 4 h 至完全溶解并成均一的溶液,即得包衣液。采用薄膜包衣技术,将制得的双层片芯包衣至规定增重后,置 40℃烘箱内干燥 24 h。

打孔:取干燥后的包衣片,采用渗透泵激光打孔机于含药层侧打 1 个约 0.70 mm 的释药小孔,即得盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片。

2.2 双层渗透泵控释片释放度测定^[4,9-10]

取本品 6 片,按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0931 第二法,释放介质为 900 mL 脱气新鲜纯化水,介质温度为 $(37 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$,转速为 50 r/min,依法操作。分别于 2,4,6,8,10,12 h 时取溶液 4 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,分别取续滤液 2 mL,作为供试品溶液。另取盐酸地芬尼多对照品 5 mg,精密称定,加释放介质制成质量浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,依法测定。按外标法计算累积释放度(Q)。

2.3 Box - Behnken 设计 - 响应面法优化处方^[4,11-12]

2.3.1 处方优化试验设计

根据前期单因素考察试验结果,选择对盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片释药行为影响最大的 3 个因素为考察因素,即助推层 PEO 处方量(因素 A,mg),含药层 NaCl 处方量(因素 B,mg),包衣增重(因素 C,%)。以 12 h 累积释放度(Y_1)和释药曲线拟合度(Y_2)为评价指标,每个因素设计 3 个水平,结果见表 1。

表 1 Box - Behnken 设计 - 响应面法因素水平表

Tab. 1 Factors and levels of Box - Behnken design - response surface methodology

水平	因素 A(mg)	因素 B(mg)	因素 C(%)
-1	50	5	4
0	60	10	7
1	70	15	10

通过 Design - Expert 8. 0. 6b 软件生成 17 组试验组合, 结果见表 2。在相同制备工艺下分别进行制粒、压片和包衣, 测定, 并分析结果。

表 2 Box - Behnken 设计 - 响应面法试验结果
Tab. 2 Results of Box - Behnken design - response surface methodology test

试验号	因素			Y ₁ (%)	Y ₂
	A(mg)	B(mg)	C(%)		
1	60	10	7	80. 14	0. 986 5
2	70	15	7	72. 39	0. 963 2
3	70	5	10	59. 86	0. 952 3
4	50	10	4	71. 58	0. 951 2
5	50	5	7	64. 53	0. 976 3
6	70	5	7	69. 27	0. 979 2
7	60	10	7	78. 26	0. 982 6
8	60	15	10	62. 32	0. 952 3
9	60	15	4	77. 37	0. 955 4
10	70	10	10	61. 25	0. 966 5
11	60	10	7	77. 43	0. 983 2
12	70	10	4	73. 43	0. 968 1
13	50	10	10	53. 16	0. 962 3
14	50	15	7	65. 15	0. 978 9
15	60	5	4	76. 51	0. 943 5
16	60	10	7	78. 24	0. 986 8
17	60	10	7	78. 42	0. 984 6

2. 3. 2 试验设计结果及模型拟合

采用 Design - Expert 8. 0. 6b 软件分析数据, 曾采用线性、两因素相互作用、二次多项式及三次多项式模型进行拟合, 根据拟合方程的 P 值和复相关系数 (R^2), 得出三次多项式模型拟合最佳^[4]。对拟合后的模型进行方差分析, 剔除对响应值影响不显著 ($P > 0. 05$) 的项, 三次多项式模型拟合方程如下。

$$Y_1 = 78. 50 + 2. 49A + 0. 83B - 7. 93C + 0. 63AB + 1. 56AC + 0. 40BC - 7. 41A^2 - 3. 25B^2 - 6. 23C^2 + 0. 10A^2B + 0. 28A^2C + 0. 51AB^2 (P = 0. 000 3, R^2 = 0. 996 2)$$

$$Y_2 = 0. 98 + 5. 275E - 003A + 2. 975E - 003B + 1. 425E - 003C - 4. 650E - 003AB - 3. 175E - 003AC - 2. 975E - 003BC + 4. 050E - 004A^2 - 0. 011B^2 - 0. 023C^2 - 6. 325E - 003A^2B + 9. 500E - 004A^2C - 8. 475E - 003AB^2 (P = 0. 000 4, R^2 = 0. 995 7)$$

响应值 Y_1 和 Y_2 的方差分析结果见表 3。

由 Y_1 拟合方程可知, 因素 A, C 对其均有影响, 影响大小 $C > A$ 。可见, 12 h 累积释放度与因素 C 呈复相关, 且因素 A, C 间有交互作用。由 Y_2 拟合方程可知, 因素 A, B 对其影响显著, 影响大小 $A > B$, 且各因素间的交互作用显著。可见, 因素 A, B, C 对盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片的体外释放行为均有显著影响, 且因素 A 对 Y_1

表 3 Y_1 和 Y_2 的方差分析结果

Tab. 3 Analysis of variance for responses Y_1 and Y_2

因素	Y_1		Y_2	
	F 值	P 值	F 值	P 值
模型	88. 13	0. 000 3	76. 61	0. 000 4
A	24. 91	0. 007 5	31. 11	0. 005 1
B	2. 78	0. 170 8	9. 89	0. 034 7
C	253. 37	< 0. 000 1	2. 27	0. 206 4
AB	1. 58	0. 277 7	24. 17	0. 007 9
AC	9. 82	0. 035 1	11. 27	0. 028 4
BC	0. 65	0. 466 8	9. 89	0. 034 7
A ²	233. 26	0. 000 1	0. 19	0. 688 3
B ²	44. 90	0. 002 6	135. 87	0. 000 3
C ²	164. 90	0. 000 2	629. 03	< 0. 000 1
A ² B	0. 02	0. 888 7	22. 36	0. 009 1
A ² C	0. 15	0. 716 0	0. 50	0. 516 8
AB ²	0. 52	0. 509 0	40. 15	0. 003 2

和 Y_2 均有影响。

2. 3. 3 响应面分析

采用 Design - Expert 8. 0. 6b 软件分析响应面, 考虑到三维响应图只可绘制 2 个因素与指标的对应函数关系, 故固定 1 个自变量, 取自变量的中值, 改变另外 2 个自变量。采用试验设计软件分析另外 2 个自变量与因变量间对应的关系。

由图 1 A 可知, 固定 PEO 处方量或 NaCl 处方量不变时, 随着包衣增重的增加, 12 h 累积释放度降低; 固定 NaCl 处方量不变时, 随着助推层 PEO 处方量的增加, 12 h 累积释放度升高到一定值时, 随处方量的增大而减小; 固定 PEO 处方量不变时, 含药层 NaCl 处方量对 12 h 累积释放度影响不大。由图 1 B 可知, 在对释药曲线拟合度的影响中, NaCl 和 PEO 处方量变化对其影响均很大, 而包衣增重影响较显著。固定 PEO 或 NaCl 处方量不变时, 随着包衣增重的增加, 释药曲线拟合度呈现“低 → 高 → 低”的波动现象。因此, 包衣增重控制在一定的比例范围内, 才能使控释片的零级释放更显著。

2. 3. 4 优化处方验证

通过模型拟合及响应面分析, Design - Expert 8. 0. 6b 软件拟定了最佳预测值。最优处方: 含药层 PEO 处方量为每片 64 mg, 含药层 NaCl 处方量为每片 10. 50 mg, 半透性包衣膜增重至 6. 50%。在不改变已有制备工艺的基础上, 按处方制备 3 批样品 (批号分别为 20161009, 20161016, 20161025), 预测值与实测值测定结果见表 4, 最终的释药曲线见图 2。

根据 Design - Expert 8. 0. 6b 软件推荐的最优处方制备 3 批样品的 12 h 累积释放度分别为 80. 14%,

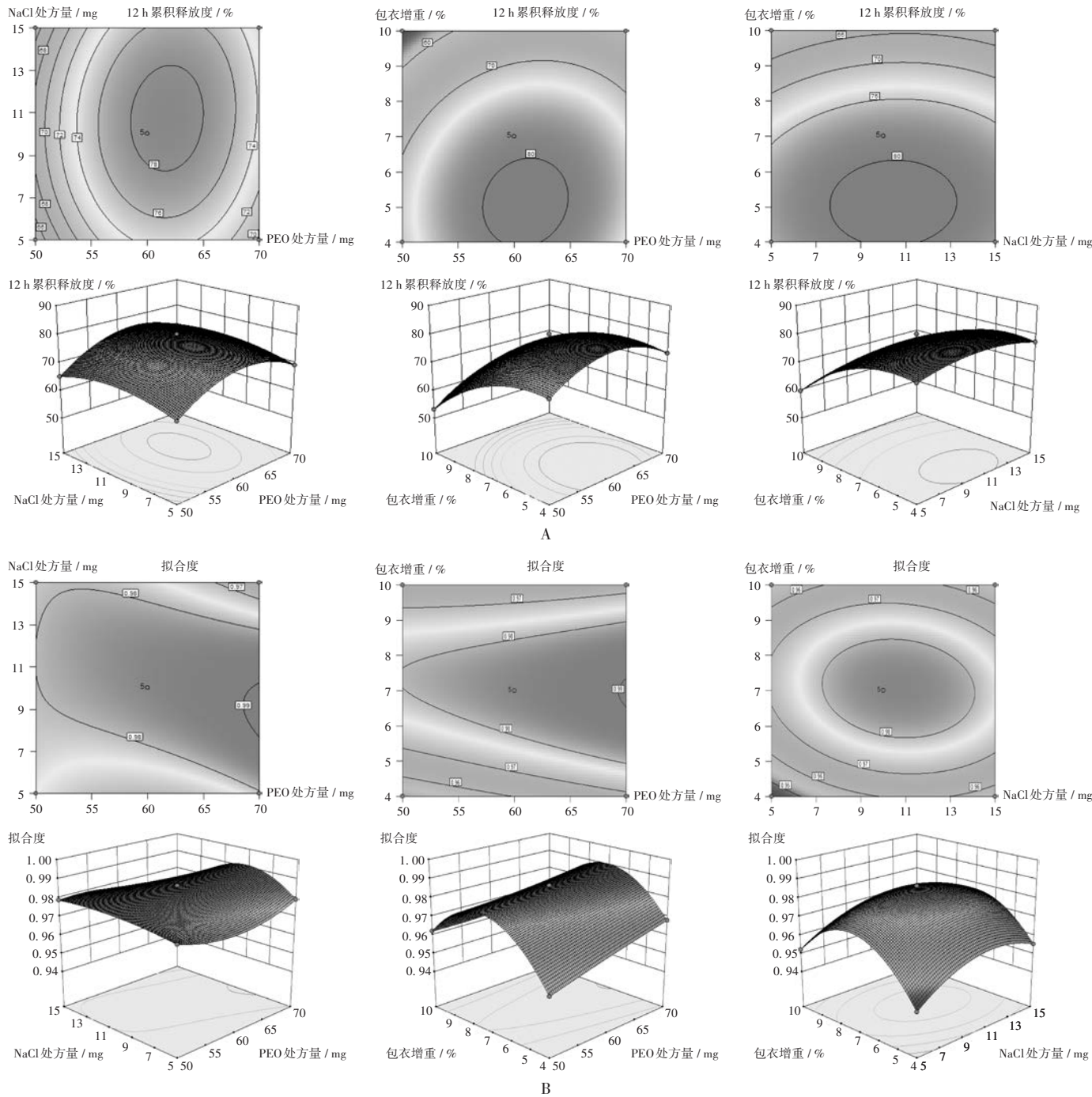


图 1 12 h 累积释放度和拟合度的二维等高线和三维响应面图

Fig.1 3D and 2D contour maps of response surface of 12-hour cumulative release and fitness

表 4 预测值与实测值比较

因素	预测值	实测值	偏差
$Y_1(\%)$	79.530 0	79.120 0	-0.515 5
Y_2	0.986 0	0.983 5	-0.253 5

注:偏差 = (实测值 - 预测值) / 预测值 × 100%。
Note: Deviation = (measured value - predicted value) / predicted value × 100%.

79.14%, 78.08%, 平均累积释放度为 79.12%; 释药曲线拟合度分别为 0.973 5, 0.994 2, 0.982 8, 平均值为 0.983 5, 实测值与预测值无显著差异, 表明该软件预测结果可靠。

2.4 稳定性试验^[4,13-14]

2.4.1 影响因素试验

按优化处方制备控释片, 置玻璃培养皿中, 分别于

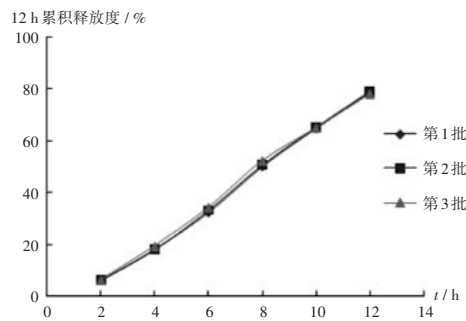


图2 3批样品的12 h累积释放度

Fig. 2 12-hour cumulative release of three batches of samples

高温(60℃)、高湿(92.5%)和强光照射(4 500 lx)试验条件下观察10 d,分别于第0,5,10天取样。结果本品在高温和强光照射条件下放置10 d稳定;在相对湿度为92.5%条件下放置10 d后,外观性状发生显著变化,释药孔中有内容物流出,表明控释片对相对湿度较敏感。考虑本品在潮湿环境下吸收空气中的水分使片剂发生了释药行为,故应置密闭、干燥环境保存。

2.4.2 加速试验和长期试验

基于影响因素试验结果,选择防潮性、密封性更好的双铝水泡眼包装为市售包装进行加速试验及长期试验。取3批样品(批号分别为20161009,20161016,20161025),采用双铝水泡眼包装后置温度为(40±2)℃、相对湿度为(75±5)%条件下进行加速试验,分别于第0,1,3,6个月取样;置温度为(25±2)℃、相对湿度为(60±10)%条件下进行长期试验,分别于第0,1,3,6个月取样,观察外观性状,并测定含量和4,8,12 h的累积释放度^[4]。结果3批样品在加速试验和长期试验条件下,各项考察指标均符合规定,说明双铝水泡眼包装可作为盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片的包材。结果见表5。

3 讨论

3.1 双层渗透泵控释片制备要点

1)处方中的主辅料PEO吸湿性强,制备过程中要求相对湿度控制在45%以下;稳定性考察结果提示本品对相对湿度很敏感,故应保证干燥的生产和储存环境。2)为了保证药品的均匀性,混粉前所有原辅料均需过80目筛,尤其是呈晶形的原料药盐酸地芬尼多和易吸湿结块的NaCl,均需研磨后过筛。3)所用制药设备为304钢材,而NaCl中的Cl⁻对304钢材有腐蚀作用^[15-16]。因此,在盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片相关制备工艺完成后,应立即清洗所用制药器械和设备。

3.2 三次多项式模型选择

本研究中在前期单因素考察基础上,采用Box-Behnken设计-响应面法对盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片处方进行优化,建立了以助推层中助推剂PEO处方量、含药层中促渗剂NaCl处方量和包衣增重3个

表5 盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片加速试验和长期试验结果

Tab. 5 Results of accelerated and long-term tests of Difenedol Hydrochloride Double-Layer Osmotic Pump Controlled-Release Tablets

批号	时间 (月)	性状	含量(%)		4 h累积释放度(%)		8 h累积释放度(%)		12 h累积释放度(%)	
			A	B	A	B	A	B	A	B
20161009	0	*	100.51	99.10	25.10	25.31	58.43	58.72	76.10	77.10
	1	*	99.70	98.72	25.90	26.10	59.12	59.41	76.83	77.80
	3	*	99.01	100.21	26.52	26.52	60.32	60.10	77.34	78.32
	6	*	98.32	99.20	26.20	26.20	59.43	59.50	77.11	77.62
20161016	0	*	99.83	99.54	26.23	26.52	59.21	59.32	77.21	77.80
	1	*	99.32	99.21	26.81	27.42	60.12	60.63	78.31	78.70
	3	*	98.62	98.71	27.34	27.61	61.31	61.11	79.12	78.84
	6	*	99.11	99.32	27.73	27.12	60.23	60.51	78.54	77.41
20161025	0	*	100.21	100.40	26.31	26.42	60.12	60.21	77.20	78.22
	1	*	99.60	99.10	27.10	27.32	61.21	60.74	78.14	78.80
	3	*	98.51	98.71	27.60	27.12	61.61	61.41	78.83	78.14
	6	*	98.81	98.40	28.12	26.82	61.12	60.53	78.44	77.70

注:*为无显著变化;A为加速试验,B为长期试验。

Note:* means no significant change. A is the accelerated test, and B is the long-term test.

因素为自变量,以累积释放度和释药曲线拟合度为响应值的三次多项式模型,确定了优化处方,并考察其稳定性。结果优化处方制得的盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片释药行为的实测值与预测值吻合,表明该模型适用于本制剂的处方优化。

3.3 片剂释放影响因素

PEO为高分子材料,吸水后膨胀产生推动力,其处方量对双层渗透泵控释片的释药行为可产生显著影响,量越大,膨胀体积越大,推动力越大,释放则越快。包衣膜的厚度会影响水通过半透性衣膜进入片芯的速度,衣膜较厚时水透过衣膜的时间较长,会使药物释放减慢;反之,释放加快。渗透压差是影响渗透泵释药的另一重要因素,当药物本身的渗透压较小时,可通过加入促渗透剂来产生渗透压,维持药物释放。本研究中盐酸地芬尼多溶解性较小,需通过额外加入促渗剂NaCl来增加渗透压压差,故含药层中促渗剂NaCl的处方量会影响片剂的释放行为。

3.4 方法评价

本研究中采用双层渗透泵控释技术对盐酸地芬尼多进行制剂创新,研制了具有临床优效性的盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片。与普通片剂相比,控释片可使药物在体内缓慢释放,长时间维持平稳、有效的血药浓度,服药次数少,用药安全性更高,顺应性更好。

参考文献

[1] 吴 芬. 盐酸地芬尼多双层渗透泵片的研究[D]. 武汉: