

星点设计-响应面法优化盐酸罗沙替丁醋酸酯缓释片的处方^Δ

段颐珊*, 杜娟, 孙璐, 李雪怡, 林宁[#](湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0927-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.15

摘要 目的:优化盐酸罗沙替丁醋酸酯(ROX)缓释片的处方。方法:采用粉末直接压片法制备ROX缓释片,以1、4、8 h的体外累积释放度的综合指标为指标,以乳糖/微晶纤维素(MCC)(*m/m*)、乙基纤维素(EC)用量、羟丙基甲基纤维素(HPMC)用量为因素,采用星点设计-响应面法优化制剂处方,并进行验证。结果:最优处方为ROX 75 mg、乳糖 45 mg、MCC 91 mg、EC 65 mg、HPMC 124 mg、微粉硅胶 2 mg。所制缓释片1、4、8 h的体外累积释放度分别为(30.7±0.5)%、(65.8±0.7)%、(89.4±0.6)% ,与预测值的相对误差分别为0.6%、0.8%、1.2%。结论:成功制得达到预期缓释效果的ROX缓释片。

关键词 盐酸罗沙替丁醋酸酯;缓释片;星点设计-响应面法;制备;处方优化

Optimization of the Formulation of Roxatidine Acetate Hydrochloride Sustained-release Tablets by Central Composite Design-response Surface Methodology

DUAN Yishan, DU Juan, SUN Lu, LI Xueyi, LIN Ning (School of Pharmacy, Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the formulation of Roxatidine acetate hydrochloride (ROX) sustained-release tablets. METHODS: ROX sustained-release tablets were prepared by direct powder compression method. Central composite design-response surface methodology was used to optimize the formulation with composite index of 1, 4, 8 h *in vitro* accumulative release rate as index, using mass ratio of lactose/microcrystalline cellulose (MCC) (*m/m*), ethyl cellulose (EC) amount and HPMC amount as factors. Validation test was also conducted. RESULTS: The optimal formulation was as follows as ROX 75 mg, lactose 45 mg, MCC 91 mg, EC 65 mg, HPMC 124 mg, micropowder silica gel 2 mg. 1, 4, 8 h *in vitro* accumulative release rates of prepared sustained-release tablets were (30.7 ± 0.5)%, (65.8 ± 0.7)%, (89.4 ± 0.6)%, respectively. Related errors of them to predicted value were 0.6%, 0.8%, 1.2%, respectively. CONCLUSIONS: ROX sustained-release tablets are prepared successfully, and sustained-release effect is consisted with the expected effect.

KEYWORDS Roxatidine acetate hydrochloride; Sustained-release tablets; Central composite design-response surface methodology; Preparation; Formulation optimization

盐酸罗沙替丁醋酸酯(Roxatidine acetate hydrochloride, ROX)是日本帝国脏器公司开发的第四代H₂受体拮抗药^[1],临床主要用于治疗和预防由胃酸分泌过多所引起的消化系统疾病^[2-3],如胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合部溃疡、反流性食管炎、溃疡或胃炎的急性发作等^[4-5]。组胺H₂受体拮抗药治疗溃疡性疾病需长期给药,而ROX半衰期较短(*t*_{1/2}约为0.74 h),患者服药次数较多,导致患者依从性差^[6]。ROX目前使用的剂型较为单一,目前上市的只有普通片、缓释胶囊和注射剂^[7]。ROX经口服吸收良好^[8],其在小肠、血浆和肝内经酶化作用后,迅速转换成有活性的代谢物——罗沙替丁^[9]。本文旨在延长药物在消化道内的释放和作用时间,以提高药物的生物利用度及患者的依从性^[10-11],因此制备了ROX缓释片,并采用星点设计-响应面法^[12]优化其制剂处方。

^Δ 基金项目:湖北省科技计划项目(No.2012FFB03705);湖北省教育厅科研项目(No.D20101801)

* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型与生物药剂学。E-mail: 564811852@qq.com

[#] 通信作者:教授。研究方向:药物新剂型与生物药剂学。E-mail: lnhbz@163.com

1 材料

1.1 仪器

UV3200紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);BP211D十万分之一电子天平(德国Satorius公司);TDP单冲压片机(上海天祥健合制药机械有限公司);ZRS-8G智能药物溶出仪(天津市天大天发科技有限公司);SK2200H超声波清洗仪(上海科导超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

ROX原料药(北京丰德医药科技有限公司,批号:150301,纯度:>99%);ROX对照品(湖北中医药大学药学院精制,批号:160321,纯度:99.8%);羟丙基甲基纤维素(HPMC,批号:130728,型号:K15M)、乙基纤维素(EC,批号:140326)、微晶纤维素(MCC,批号:130627)、微粉硅胶(批号:110624)均购于安徽山河药用辅料股份有限公司,均为药用规格;乳糖(天津市博迪化工有限公司,批号:140713,药用规格);水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 ROX缓释片的制备

采用粉末直接压片法制备ROX缓释片。称取处方

量的主药与辅料,分别过120目筛,根据处方中各成分量的不同,按等量递加法逐步混匀,最后加入润滑剂微粉硅胶,混匀,于单冲压机上压制成直径为8 mm的ROX缓释片。每片含ROX 75 mg,片质量约400 mg。

2.2 体外释放度测定

2.2.1 线性关系考察 精密称取ROX对照品适量,以pH 6.8的磷酸盐缓冲液(PBS)为溶剂,制成质量浓度分别为10.0、30.8、60.9、80.2、100.3、120.4 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,于275 nm波长处测定吸光度,以吸光度(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程为 $A=0.005c-0.0018$ ($r=0.9999, n=6$)。结果表明,ROX在10.0~120.4 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度范围内线性关系良好。

2.2.2 准确度与精密度考察 按处方量的80%、100%、120%精密称取ROX对照品,按处方比例加入相应辅料,用PBS定容,超声20 min,静置至室温,过滤,制备成低、中、高3种质量浓度的样品溶液,每个浓度3份。分别取上述溶液适量,于275 nm波长处测定吸光度,每个质量浓度测定5次,计算回收率;每个质量浓度同日内重复测定5次,考察日内精密度;每个质量浓度每天测定1次,连续测定5 d,考察日间精密度。结果,低、中、高质量浓度样品溶液的平均回收率分别为98.96%、99.97%、99.75%($\text{RSD}=0.54\%, n=3$);日内RSD均 $<0.16\%$ ($n=5$);日间RSD均 $<0.89\%$ ($n=5$)。

2.2.3 释放度测定 按2015年版《中国药典》(四部)0931项下第一法(转篮法)^[13]操作,以900 mL的PBS为释放介质,转速100 r/min,温度(37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,在释放1、4、8 h时取样5 mL,以0.45 μm 微孔滤膜过滤(同时补加等体积同温释放介质),取续滤液于275 nm波长处测定吸光度,计算累积释放度。

2.3 处方优化

2.3.1 试验设计 由前期预试验可知,影响ROX缓释片释放性能的主要因素有乳糖/MCC(m/m)、EC用量及HPMC用量。本试验以乳糖/MCC($X_1, m/m$)、EC用量(X_2, mg)及HPMC用量(X_3, mg)为因素,以1、4、8 h的体外累积释放度(Q_{1h}, Q_{4h}, Q_{8h})的综合指标(Y)为指标,根据星点设计-响应面法原计了三因素五水平试验^[14-15]。 $Y(\%) = |Q_{1h} - 30\%| + |Q_{4h} - 60\%| + |Q_{8h} - 80\%|$, Y 值越小越好。因素与水平见表1,星点设计与结果见表2。

2.3.2 模型拟合 应用Design-Expert 8.0.6软件对表2结果进行模型拟合,根据显著性($P < 0.05$)以 R^2 最大原则,优选出二次模型方程为最佳拟合方程。并对拟合方程各项系数进行方差分析。 t 检验在 $P < 0.2$ 水平上简化得拟合方程为 $Q_{1h} = 31.40 - 4.30X_3 + 0.75X_1X_2 + 0.50X_1X_3 - 0.50X_2X_3 + 1.03X_3^2$; $Q_{4h} = 67.14 + 0.37X_1 - 0.39X_2 - 7.40X_3 + 0.50X_1X_2 + 1.00X_1X_3 - 1.25X_2X_3 - 0.69X_1^2 + 1.47X_3^2$; $Q_{8h} = 88.98 + 0.34X_1 - 0.32X_2 - 5.30X_3 + 1.38X_1X_3 - 1.19X_1^2 + 0.31X_3^2$,拟合方程方差分析结果见表3。

表1 因素与水平(处方量约为400 mg)

Tab 1 Factors and levels (formulation amount is about 400 mg)

因素	水平				
	-1.732	-1	0	1	1.732
$X_1(m/m)$	0	0.42	1	1.58	2
X_2, mg	30	44.79	65	85.21	100
X_3, mg	60	85.36	120	154.64	180

表2 星点设计与结果

Tab 2 Central composite design and results

序号	因素			$Q_{1h}, \%$	$Q_{4h}, \%$	$Q_{8h}, \%$	$Y, \%$
	X_1	X_2	X_3				
1	-1	-1	-1	39	77	95	41
2	1	-1	-1	35	73	93	31
3	-1	1	-1	37	77	95	39
4	1	1	-1	38	77	93	38
5	-1	-1	1	29	61	82	4
6	1	-1	1	29	63	85	9
7	-1	1	1	27	58	81	6
8	1	1	1	28	60	85	8
9	-1.732	0	0	30	63	84	7
10	1.732	0	0	33	66	85	14
11	0	-1.732	0	31	68	89	18
12	0	1.732	0	32	66	87	15
13	0	0	-1.732	41	83	98	52
14	0	0	1.732	27	59	80	1
15~20	0	0	0	31	63	89	17

表3 拟合方程方差分析结果

Tab 3 Results of analysis of the fitting equation

方差来源	$Q_{1h}, \%$		$Q_{4h}, \%$		$Q_{8h}, \%$	
	原方程P值	简化后P值	原方程P值	简化后P值	原方程P值	简化后P值
模型	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
X_1	0.3819		0.1609	0.1462	0.0697	0.0383
X_2	0.9401		0.1428	0.1288	0.0837	0.0484
X_3	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
X_1X_3	0.1641	0.1355	0.0137	0.0102	0.0002	<0.0001
X_2X_3	0.1641	0.1355	0.0043	0.0029	0.5745	
X_1^2	0.3047		0.0179	0.0113	<0.0001	<0.0001
X_2^2	0.3047		0.5006		0.8877	
X_3^2	0.0016	0.0005	0.0002	<0.0001	0.0756	0.0396
R^2	0.9768	0.9682	0.9924	0.9919	0.9934	0.9928

由表3可知,经简化后模型方程 $P < 0.05, R^2 > 0.96$,表明简化后方程仍具有较高的可信度。

2.3.3 响应面优化 根据拟合方程,分别以 X_1, X_2, X_3 为自变量, Y 为因变量,绘制响应面图和等高线图,自变量与因变量的响应面图和等高线图见图1。

2.3.4 优化处方 通过软件拟合及预测,优选出最优制剂处方范围,其中乳糖/MCC(m/m)为0.42~1.58、HPMC为85.36~154.64 mg、EC为44.79~85.21 mg。优化处方的等高线叠加图(EC 65.00 mg)见图2。

为了便于制备,综合考虑确定最优制剂处方为HPMC 124 mg、EC 65 mg、MCC 91 mg、乳糖 45 mg。

2.3.5 处方验证 按照最优制剂处方(ROX 75 mg、HPMC 124 mg、EC 65 mg、MCC 91 mg、乳糖 45 mg、微粉硅胶 2 mg)制备3批ROX缓释片,测定其 Q_{1h}, Q_{4h}, Q_{8h} 。

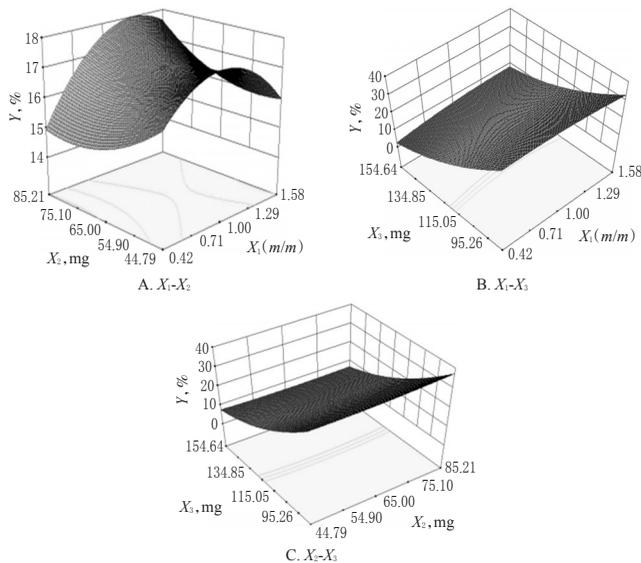


图1 自变量与因变量的响应面图和等高线图

Fig 1 Response surface and contour plots of independent variables and dependent variables

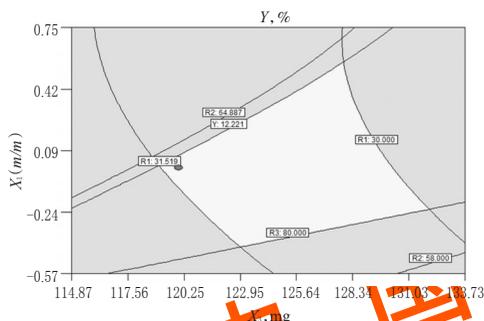


图2 优化处方的等高线叠加图(EC 65.00 mg)

Fig 2 Contour overlay plots of optimize the prescription (EC 65.00 mg)

结果显示, Q_{1h} 、 Q_{4h} 、 Q_{8h} 的实测值与预测值的相对误差均 $< 5\%$, 表明该模型预测性良好, 符合设计要求, 验证试验结果见表4。

表4 验证试验结果($n=3$)

Tab 4 Results of validation tests($n=3$)

项目	Q_{1h} , %	Q_{4h} , %	Q_{8h} , %
预测值	30.9	66.3	88.3
实测值($\bar{x} \pm s$)	30.7 \pm 0.5	65.8 \pm 0.7	89.4 \pm 0.6
相对误差	0.6	0.8	1.2

3 讨论

在缓释辅料中, 以 HPMC 为主要骨架材料, 加入疏水性辅料 EC 形成了混合型缓释骨架后, 具有良好的缓释作用。释放初期未见严重的突释现象, 原因可能是 HPMC 和 EC 组成的混合型缓释骨架较单一的 HPMC 构成的亲水凝胶骨架具有更好的缓释性。

该制剂采用粉末直接压片法, 其制备工艺简单、便于工业化生产; 该制剂处方, 在对 HPMC 的黏度和用量以及 EC、MCC、乳糖用量进行单因素考察的基础上, 运用星点设计-响应面法对该制剂处方进行了优化。

本文通过星点设计-响应面法设计试验并对其结果进行拟合分析, 以较少的试验次数, 准确地建立了数学模型, 拟合了自变量对因变量的响应面。从响应面或重叠等高线图上筛选出最优响应域, 通过非线性模型拟合得出了最佳条件。该方法弥补了均匀设计与正交设计优化法的不足, 最佳条件下的实测值与预测值的相对误差较小, 试验结果较理想。

参考文献

- [1] 张辉, 张倩云, 袁权. 罗沙替丁乙酸酯衍生物的合成和抗溃疡活性的研究[J]. 沈阳医学院学报, 2009, 11(1): 26-27, 33.
- [2] 何亚军. 消化性溃疡的病因和药物治疗[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15): 290-291.
- [3] 陆欣. 消化性溃疡的主要症状和药物治疗的合理选择[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(4): 945-948.
- [4] NAKAMURA K, AKIHO H, OCHIAI T, et al. Randomized controlled trial: roxatidine vs omeprazole for non-erosive reflux disease[J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 5(99): 497-500.
- [5] 黄建权, 吕俊玲, 胡欣. 罗沙替丁醋酸酯药理作用与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(14): 1601-1605.
- [6] SHIKAMA N, ICHIKAWA T, IWAI T, et al. Different effects of two types of H_2 -receptor antagonists, famotidine and roxatidine, on the mucus barrier of rat gastric mucosa[J]. *Biomed Res*, 2012, 33(1): 45-51.
- [7] 廖鹏, 陈燕忠, 吕竹芬, 等. 盐酸罗沙替丁醋酸酯脉冲控释微丸的研制[J]. 中国药房, 2010, 21(17): 1584-1587.
- [8] 刘巍巍, 王淑君, 李研. 盐酸罗沙替丁醋酸酯缓释片的药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 15(2): 41-47.
- [9] 杨鹏云, 张辉, 程同杰. 罗沙替丁醋酸酯合成工艺的研究[J]. 沈阳医学院学报, 2016, 18(3): 209-210.
- [10] MOHAMMADI R, MOHAMMADIFAR MA, MORTAZAVIAN AM, et al. Extraction optimization of pepsin-soluble collagen from eggshell membrane by response surface methodology (RSM)[J]. *Food Chem*, 2016. Doi: 10.1016/j.foodchem.2015.05.073.
- [11] ZHANG X, CHEN J, MAO M, et al. Extraction optimization of the polysaccharide from *Adenophorae Radix* by central composite design[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.03.039.
- [12] 周爱梅. 星点设计效应面法优选鱼腥草分散片的处方工艺[J]. 中国药房, 2014, 25(15): 1385-1388.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 肖莉, 张韵慧. 星点设计-效应面法优化五酯缓释片处方[J]. 中国药房, 2010, 21(39): 3683-3686.

(收稿日期: 2017-08-17 修回日期: 2017-10-14)

(编辑: 邹丽娟)