

星点设计-效应面法优化双嘧达莫漂浮渗透泵给药系统

张志宏, 唐 歆, 彭 博, 聂淑芳, 李 想, 潘卫三*

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 本文设计了双嘧达莫气囊式漂浮渗透泵。采用中国药典 (2005 版) 附录 XD 释放度测定法第三法装置同时评价制剂的体外释放和漂浮性能。以聚氧乙烯 (PEO WSR303) 用量 (X_1 , mg)、NaCl 用量 (X_2 , mg) 和致孔剂用量 (PEG4000, X_3 , %) 为自变量, 自制处方溶出曲线与目标溶出曲线相比而得的相似因子 (f_2) 为应变量, 采用星点设计-效应面法优化系统。优化模型为 $f_2 = -29.3 + 2.35X_3 - 0.123X_1^2 - 0.046X_2^2 + 0.145X_1X_2$ ($R = 0.996$), 当包衣增重 8%~9%、 X_1 : 20~34、 X_2 : 30~57、 X_3 : 50 时溶出曲线和目标溶出曲线相似, 从优化模型可得致孔剂用量最小值为 35.1%, 所得优化模型在试验范围内预测效果良好。

关键词: 渗透泵; 漂浮; 双嘧达莫; 星点设计; 效应面法

中图分类号: R943.4

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 02-0203-05

Optimization of a floating osmotic pump system of dipyridamole using central composite design-response surface methodology

ZHANG Zhi-hong, TANG Xin, PENG Bo, NIE Shu-fang, LI Xiang, PAN Wei-san*

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: A new type of floating osmotic pump of dipyridamole was designed in this paper. Apparatus three (Chinese Pharmacopeia 2005, appendix XD) was employed for *in vitro* dissolution test in order to evaluate the release and floating behavior in a same experiment. The system was optimized using central composite design-response surface methodology; where similarity factor (f_2) between the dissolution profile of prepared formulation and the target dissolution profile was taken as dependent factor, usage amount of polyoxyethylene (X_1 , mg), NaCl (X_2 , mg) and pore former (PEG4000, X_3 , %) were taken as independent factors. The optimization model was $f_2 = -29.3 + 2.35X_3 - 0.123X_1^2 - 0.046X_2^2 + 0.145X_1X_2$ ($R = 0.996$). It was found that the dissolution profile could match the target dissolution profile under the condition of weight gain 8% – 9%, X_1 (20 – 34), X_2 (30 – 57), X_3 = 50. It is also found that the minimum usage percentage of pore former is 35.1%. The prediction results of the optimization model were good in the experiments.

Key words: osmotic pump; floating; dipyridamole; central composite design; response surface methodology

双嘧达莫(dipyridamole, DIP)具有抗血栓形成作用。DIP抑制血小板聚集, 高浓度(50 mg·L⁻¹)可抑制血小板释放。口服吸收迅速, 血浆半衰期为 2~3 h。半衰期短, 有制成缓控释制剂的需要。目前市场上已有一些缓释制剂, 每日 2 次, 每次 200 mg, 日剂量明显提高(普通片, 每日 3 次, 每次 25~50 mg), 由此推测制

成缓释制剂很可能降低了DIP的生物利用度; DIP在酸中易溶, 随着溶液pH值升高溶解度迅速下降, 已有人研究过DIP漂浮制剂^[1]。

口服渗透泵给药系统释药平稳、血药浓度波动小, 释药不受食物及胃肠道 pH 变化的影响, 有利于提高病人的顺应性, 体内外相关性良好。在过去的几十年里, 口服渗透泵系统得到了长足的发展^[2, 3]。Davis^[4]最早提出了漂浮给药系统 (FDDS) 的概念, 自此之后人们采用了多种方法和途径以求设计一种理想的漂

收稿日期: 2008-11-19.

*通讯作者 Tel: 86-24-23986313, E-mail: ppwwss@163.com

浮给药系统^[5]。本文在总结前人成果的基础上设计了一种新型漂浮系统,同时具有漂浮和渗透泵控释的优良性质,并且这种 FDDS 的漂浮性能只与漂浮装置有关,与处方没有必然联系。见图 1^[6]。

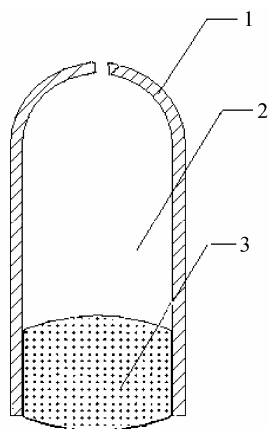


Figure 1 The structure of the floating osmotic pump (FOP). 1: Capsule cap (with a tiny aperture on its top); 2: Air; 3: Monolithic osmotic tablet system (MOTS)

材料和方法

仪器 UV9100 型紫外分光光度计 (北京瑞利分析仪器公司), TDP 单冲式压片机 (上海第一制药机械厂), BY300A 型小型包衣机 (上海黄海药检仪器厂), RCZ6-B 型药物溶出度测定仪 (上海黄海药检仪器厂)。

药品与试剂 双嘧达莫 (含量 > 99.5%, 沈阳第一制药厂提供); 聚氧乙烯 (PEO WSR303, Dow Chem. Co., New Jersey, USA); 氯化钠 (天津市博迪化工有限公司); 葡萄糖 (沈阳化学试剂厂); 硬脂酸镁 (上海市药物辅料厂); 醋酸纤维素 (CA, 上海化学试剂厂); 聚乙二醇 (PEG4000, 沈阳化学试剂厂)。

制备工艺

片心工艺 除硬脂酸镁外其他所有原辅料以等量叠加法混合均匀, 干法制粒。按处方量加入硬脂酸镁, 浅凹冲压片。

包衣液的配制 称取适量醋酸纤维素, 一边搅拌一边缓慢加入适量丙酮中, 加完后再搅拌数小时使醋酸纤维素充分溶解, 形成 3% 的醋酸纤维素丙酮溶液。按比例称取致孔剂, 用少量水溶解后加入上述醋酸纤维素丙酮溶液, 继续搅拌数小时, 使混合均匀。

包衣与打孔 在 40 °C 下包薄膜衣, 流速 7 mL·min⁻¹, 包衣后在 40 °C 下烘干 12 h。最后包衣片用激光或机械方法打孔。

漂浮渗透泵的形成 渗透泵片填塞于肠溶性胶

囊帽开口端, 形成图 1 所示结构, 胶囊帽的顶端已事先钻有小孔。

体外释放度实验 取本品, 采用中国药典 (2005 版) 二部附录 XD 释放度测定法第三法的装置, 效果见图 2。

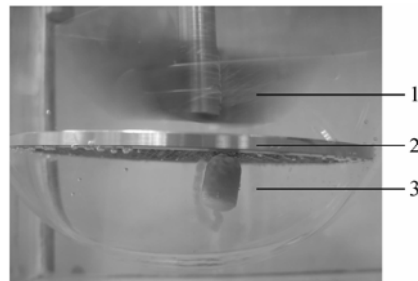


Figure 2 The structure of the device for floating osmotic pump (FOP) dissolution test. 1: Paddle; 2: Stainless steel web; 3: FOP

以盐酸溶液 (9→1 000) 900 mL 为溶出介质 [中国药典 (2005 版) 二部正文 62 页], 转速为 50 r·min⁻¹, (37 ± 0.5) °C, 依法操作, 在 1、2、4、6、8、10 和 12 h 分别取溶液 5 mL, 0.8 μm 微孔滤膜过滤。采用分光光度法, 在 282 nm 的波长处测定吸收度, 代入标准曲线并矫正, 计算不同时间 DIP 的释放度。

漂浮性能评价 如图 2 所示, FOP 紧贴不锈钢网碟, 则判定为处于漂浮状态, 否则判定为非漂浮状态。记录 FOP 处于漂浮状态的时间, 与完全释放所需时间作比较。当漂浮时间大于完全释放所需时间, 并且可保证 FOP 不处于永久漂浮状态为合格。在本实验中设定漂浮时间在 12~24 h 为可接受范围。

处方优化目标 参考文献[1, 7]和对市售缓释胶囊体外溶出的研究, 以控释 10 h 为优化目标。本文采用美国 FDA 推荐使用的相似因子(f_2)法^[8], 以比较实验处方溶出曲线与目标溶出曲线之间的相似性, 其计算公式如下:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \times 100 \right\} \quad (1)$$

式中, R_t 和 T_t 分别是指两种处方制剂在同一释放条件下于 t 时的释放度; n 是取样点的总数。

f_2 的计算结果 ≤ 100。当两条释药曲线完全吻合时, f_2 为 100; 当两条曲线差异增大时, f_2 值减少。FDA 规定 f_2 值在 50~100 之间可以认为两种处方制剂释药无差别。

综上所述, 优化目标在于确定释放曲线与理想溶出曲线比较的 f_2 大于 50 的处方范围。

星点设计^[9] 大量预实验, 尤其是单因素考察结果表明 FOP 体外释放受包衣膜中致孔剂用量、片心 PEO 用量、NaCl 用量和葡萄糖用量影响较大。按照星点设计-效应面优化的原理设计了三因素五水平的实验。将效应与因素进行模型拟合, 并根据所建立的数学模型描绘三维效应面, 从效应面的较优区域即可直接读取优化处方范围。具体因素和水平见表 1, 实验方案安排见表 2。

Table 1 Levels of independent variables

Variable	Level				
	-1.732	-1	0	1	1.732
X_1 (WSR303,mg)	20	24.2	30	35.8	40
X_2 (NaCl, mg)	30	42.9	50	64.1	70
X_3 (Pore former, %)	25	30.3	37.5	44.7	50

Table 2 The results of central composite design

No.	Code value			Virtual value			f_2
	X_1	X_2	X_3	X_1/mg	X_2/mg	$X_3/\%$	
1	-1	-1	-1	24.2	42.9	30.3	36
2	1	-1	-1	35.8	42.9	30.3	22
3	-1	1	-1	24.2	64.1	30.3	6
4	1	1	-1	35.8	64.1	30.3	28
5	-1	-1	1	24.2	42.9	44.7	69
6	1	-1	1	35.8	42.9	44.7	56
7	-1	1	1	24.2	64.1	44.7	40
8	1	1	1	35.8	64.1	44.7	62
9	-1.732	0	0	20	50	37.5	40
10	1.732	0	0	40	50	37.5	37
11	0	-1.732	0	30	30	37.5	37
12	0	1.732	0	30	70	37.5	27
13	0	0	-1.732	30	50	25	21
14	0	0	1.732	30	50	50	80
15	0	0	0	30	50	37.5	52
16	0	0	0	30	50	37.5	50
17	0	0	0	30	50	37.5	54
18	0	0	0	30	50	37.5	46
19	0	0	0	30	50	37.5	49
20	0	0	0	30	50	37.5	53

结果

1 漂浮性能考察

本文中所包含的各批制剂, 气囊顶端的小孔直径为 0.6 mm, 漂浮时间均大于 12 h, 24 h 时 FOP 均能下沉。

2 星点设计-面效应法优化结果

星点设计各水平结果见表 2, 采用 SPSS15.0 软件对各水平进行多元非线性回归, 得到如下二项式:

$$f_2 = -29.3 + 2.35X_3 - 0.123X_1^2 - 0.046X_2^2 + 0.145X_1X_2 \quad (R = 0.996) \quad (2)$$

由上式可以看出致孔剂用量(X_3)和其他两个因素没有相互作用, 由此可见包衣膜处方(致孔剂用量)和片心处方(PEO 和 NaCl 用量)对释放的影响相互独立。并且在试验范围内增加致孔剂用量可使 f_2 值变大。当 X_3 取较大值时片心处方的优化范围会较大, 有利于放大和工业化生产。

选取致孔剂用量为 50%, 则上式可变化为:

$$f_2 = 88.2 - 0.123X_1^2 - 0.046X_2^2 + 0.145X_1X_2 \quad (3)$$

按照方程(3)描绘各效应对因素的效应面, 见图 3。

为更好的确定处方的最优取值区域, 根据所建立的方程, 应用 SignaPlot 描绘各效应面的等高线图, 见图 4。

由图 4 可知当致孔剂用量取值为 50% 时, 片心处方可在较大范围内取值 [X_1 (WSR303, mg): 20~34, X_2 (NaCl, mg): 30~57], 都能满足 10 h 控释的效果。

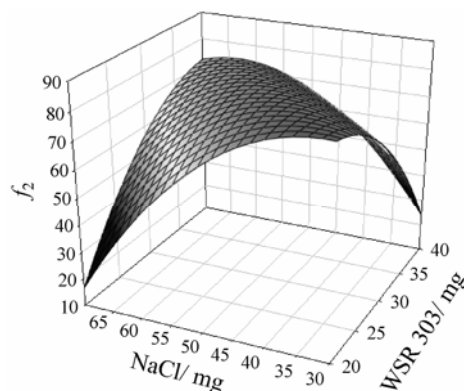


Figure 3 Three-dimensional contour diagrams of response surface of f_2 with two factors under the condition of X_3 (pore former, %) = 50. WSR 303 (mg): Usage amount of PEO WSR303 (X_1 , mg); NaCl (mg): Usage amount of NaCl (X_2 , mg); f_2 : Similarity factor between the dissolution profile of prepared formulation and the target dissolution profile

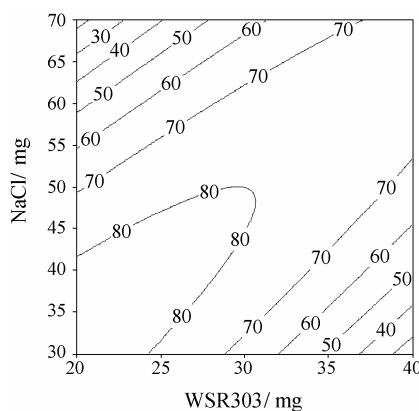


Figure 4 Two-dimensional contour diagrams of f_2 with two factors under the condition of X_3 (pore former, %) = 50. WSR 303 (mg): Usage amount of PEO WSR303 (X_1 , mg); NaCl (mg): Usage amount of NaCl (X_2 , mg); f_2 : Similarity factor between the dissolution profile of prepared formulation and the target dissolution profile

选取优化范围内的一个处方再实验: X_1 (WSR303, mg) = 30, X_2 (NaCl, mg) = 50, X_3 (pore former, %) = 50, 结果见图 5。由图 5 可见处方具有良好的零级释放效果, 线性相关系数为 0.99。

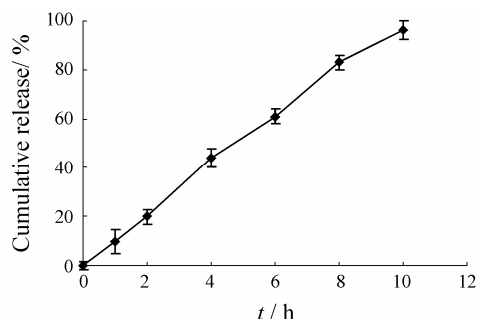


Figure 5 The dissolution profile of an optimized formulation ($n = 6$)

3 在星点设计-面效应法优化结果基础上寻找致孔剂用量的临界值

分析方程(2), 将其变形可得到下式:

$$f_2 = -29.3 + 2.35X_3 - 0.123[(X_1 - 0.589X_2)^2 + 0.0226X_2^2] \quad (4)$$

若使处方可以接受, f_2 不能小于 50, 由方程 (4) 可知, 当 $X_1 = 0.589X_2$, 并且 X_2 取最小值时可求得 X_3 (pore former, %) 的用量最小值。在 X_1 (WSR303, mg) = 20, X_2 (NaCl, mg) = 34 时可求得 X_3 (pore former, %) 的最小值为 35.1, 即在这个制剂中致孔剂用量的临界值为 35.1%。这一点在图 6 中得到验证。

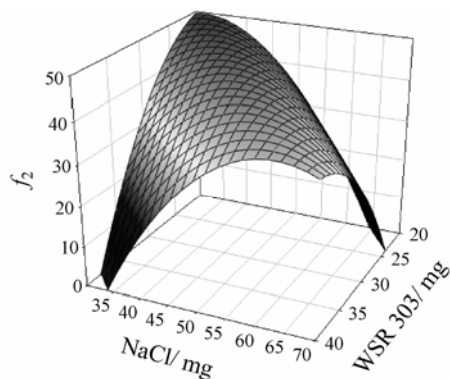


Figure 6 Three-dimensional contour diagrams of response surface of f_2 with two factors under the condition of X_3 (pore former, %) = 35.1. WSR 303 (mg): Usage amount of PEO WSR303 (X_1 , mg); NaCl (mg): Usage amount of NaCl (X_2 , mg); f_2 : Similarity factor between the dissolution profile of prepared formulation and the target dissolution profile

4 处方优化验证

为验证所建立模型的预测能力, 制备了 3 组在星点设计中没有考察的处方。分别测定各处方的体外溶出并与目标溶出曲线比较计算 f_2 值 [f_2 (test)]; 再用方

程(2)计算相应处方的理论 f_2 值 [f_2 (calculated)]; 比较每个处方的 f_2 (test) 与 f_2 (calculated)。结果见表 3。由表 3 可知方程(2)对优化范围内处方有很好的预测。

Table 3 The result of model verification

No.	X_1 /mg	X_2 /mg	X_3 /%	f_2 (test)	f_2 (calculated)	Difference
1	20	60	50	49	47	2
2	40	50	50	65	66	1
3	30	50	40	53	57	4

讨论

星点设计 (central composite design) 是在析因设计 (factorial design) 的基础上, 加上星点 (star point) 及中心点 (central point) 而形成的实验次数较少、并可进行线性或非线性拟合的实验设计方法, 已经在制剂处方和工艺的优化中得到了一定范围的应用^[9-12]。本文在充分预实验的基础上利用星点设计-效应面法优化处方设计。

本文使用 0 号胶囊帽作为漂浮装置的气囊提供者, FOP 中单层渗透泵片 (图 1 中结构 3) 和气囊 (图 1 中结构 1) 的结合主要靠摩擦力。气囊的顶端可以钻有小孔, 也可以没有。若没有, 当 FOP 进入体内, 封存在气囊中的气体会因为温度升高而膨胀, 气压升高。当渗透泵片两侧气压差达到一定程度, 摩擦力可能会不足以维持系统的完整性, 从而渗透泵片从气囊上脱落。所以如果不在气囊上钻孔, 气囊本身就要有一定的透气性或者用适当的黏合剂使气囊和渗透泵片结合。在预实验中用包衣液为黏合剂, 不在胶囊帽顶端钻孔, 漂浮效果良好。但考虑到如果气囊完全密封可能会使 FOP 在胃内蓄积, 所以选择在其顶部钻有小孔。当小孔直径为 0.6 mm 时, 与 DIP 单层高分子渗透泵结合形成 FOP 后, 漂浮时间均大于 12 h, 但 24 h 后 FOP 能下沉。制剂漂浮时间长于药物完全释放的时间, 这样制剂在体内即使受到胃肠道蠕动或食物影响时也能有所缓冲, 不会过早下沉。

根据本实验室多年来研究渗透泵控释制剂的经验及预实验的结果, 选择高分子聚氧乙烯 PEO WSR303 为片心混悬材料, NaCl 和葡萄糖为促渗剂, 醋酸纤维素为包衣膜材料, PEG4000 为致孔剂。从 FOP 总体大小、渗透泵片和胶囊帽的配合考虑, 决定固定渗透泵片心重量不变进行处方优化。片心组成为 DIP (每片 50 mg)、PEO WSR303、NaCl、葡萄糖和硬脂酸镁 (每片 2 mg), 总片重 202 mg, 当 PEO WSR303 和 NaCl 的用量确定时可以计算出葡萄糖的用量。渗透泵为膜控型制剂, 致孔剂用量和包衣增重都会对释放产生影响^[13]。包衣增重为 7%~10% 时可

处于胶囊帽的弹性范围内, 不脱落也不会把胶囊帽撑破, 8%~9%最理想。包衣增重在 8%~9%内释放曲线没有显著性差异。预实验也发现释药孔大小在 0.4~0.9 mm 内释放曲线没有显著性差异。考虑到当渗透泵片释药孔大小和气囊上小孔大小相同时可简化制备工艺, 选择释药孔直径为 0.6 mm。

制成胃漂浮制剂可能会提高 DIP 的口服生物利用度, 剂量可以比目前缓控释制剂小, 制成控释制剂后血药浓度峰会比普通制剂小, 所以以 50 mg 作为单位剂量。由于 DIP 在水中溶解度极小, 本文中采用高分子质量的 PEO WSR303 为片心中混悬药物的材料。一方面使用较少的量就可以达到混悬药物、防止药物沉淀的目的, 这样可相对多加促渗剂 (NaCl 和葡萄糖), 维持长时间的高渗透压, 实现恒速完全释放; 另一方面从释药孔中挤出的 WSR303 形成一条小尾巴, 具有黏性的 WSR303 可能会起到黏附作用, 使制剂在胃中的停留状态更有保障。预实验中发现单独使用一种促渗剂不足以达到理想的促渗效果, 所以在处方优化时使用 NaCl 和葡萄糖组合。当 WSR303、NaCl 或葡萄糖的用量在优化范围外时很难达到完全释放。本文中致孔剂用量的上限为 50%, 因为当致孔剂用量过多时包衣膜容易发白, 影响外观。

研究制剂的体外漂浮性能对其体内的漂浮行为有积极意义, 主要包括直接观察法 (将漂浮制剂和非漂浮制剂同置于 37 °C 人工胃液中, 搅拌桨搅拌或转篮转动模拟胃的蠕动, 观察并记录开始漂浮和持续漂浮时间)、膨胀性能试验 (制剂中的亲水凝胶骨架材料, 可吸水膨胀, 使其密度减小而漂浮, 因此制剂的膨胀性可在一定程度上反映其漂浮性能)、重量百分比法 (主要用于微丸)、浮力测定法等^[14-16]。本文改进了直接观察法, 同时评价制剂的体外释放和漂浮性能。本文采用了中国药典 (2005 版) 附录 XD 释放度测定法第三法的装置, 同时评价体外释放和漂浮性能。与直接观察法漂浮性能相比, 更接近体内状态。一方面因为漂浮制剂处于浆下方, 当浆转动时介质有一部分向下流动, 使制剂受到一个向下的力, 模拟胃肠道向下蠕动的力; 另一方面不锈钢网碟使制剂完全浸没在介质中, 不会因为漂浮制剂有一部分暴露在空气中没接触到介质而影响释放或漂浮行为。虽然溶出取点时间为 1、2、4、6、8、10 和 12 h, 在计算 f_2 值时使用 1、2、4、6、8 和 10 h 的数据, 因为相似因子的计算要求累计释放量在 15% 以下和 85% 以上的点分别只有一个^[7], 而目标溶出曲线 10 h, 累计释放量已 100%, 所以没有加入 12 h 的数据。体外溶出实验进行了 24 h, 主要目的是观察漂浮状态。

References

- [1] Kong SY, Lin R, Chen GM. Preparation of dipyridamole floating tablets in stomach [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2003, 34: 395-397.
- [2] Verma RK, Krishna DM, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems [J]. J Control Release, 2002, 79: 7-27.
- [3] Verma RK, Mishra B, Garg S. Osmotically controlled oral drug delivery [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26: 695-708.
- [4] Davis DW. Method of swallowing a pill: US, 3 418 999 [P]. 1968-12-31.
- [5] Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. J Control Release, 2000, 63: 235-259.
- [6] Pan WS, Zhang ZH, Yang XG, et al. Floating sustained release system based on aircell: CN, 101181226 [P]. 2008-05-21.
- [7] Wang WG, Cui GH, Wang R, et al. Studies on preparation and *in vitro* release properties of sustained release pellets of dipyridamole [J]. Chin Hosp Pharm J (中国医院药学杂志), 2002, 22: 528-531.
- [8] Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. Pharm Tech, 1996, 6: 64-74.
- [9] Chen F, Zhang Y, Liu Q, et al. Optimized preparation of a novel mucoadhesive microcapsule using core of drug-resin complexes loaded berberine hydrochloride by central composite design methodology [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43: 963-968.
- [10] Zhou Y, Wang B. Optimization of ambroxol hydrochloride sustained-release tablets formulation by central composite design-response surface methodology [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2007, 38: 39-42.
- [11] Chen W, Xia H, Wu W. Optimized preparation of silymarin dropping pill by a central composite design-response surface method [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2005, 36: 679-683.
- [12] Huang J, Gao C, Shan L, et al. Optimization of coating formulation of sustained release pellets of metoprolol tartrate by central composite design-response surface methodology [J]. Chin Pharm J (中国药理学杂志), 2007, 142: 512-515.
- [13] Liu L, Khang G, Rhee JM, et al. Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery [J]. J Control Release, 2000, 67: 309-322.
- [14] Wei ZP, Yu ZF, Bi DZ. Design and evaluation of a two layer floating tablet for gastric retention using cisapride as a model drug [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2001, 27: 469-474.
- [15] Wei ZP, Huang L, Han J, et al. Preparation of the 5-Fu floating sustained release tablet for gastric retention [J]. J Peking Univ (Health Sci) (北京大学学报 医学版), 2004, 36: 439-442.
- [16] Jin YH, Cao DY. Intragastric floating drug delivery system: current status [J]. Chin New Drug J (中国新药杂志) 2005, 14: 835-838.