

Box-Behnken 效应面法优化盐酸普拉克索缓释片处方及体外释放机制

康振华¹, 陈远东², 徐成², 游剑², 秦民坚^{1*}, 秦勇^{2**}

(¹中国药科大学中药学院, 南京 210009; ²江苏神龙药业有限公司, 南京 210008)

摘要 通过单因素试验筛选盐酸普拉克索缓释片处方, 采用 Box-Behnken 效应面法优化处方并制备盐酸普拉克索缓释片。单因素试验考察羟丙基甲基纤维素(HPMC)不同型号、不同用量及与不溶性缓释材料组合使用对盐酸普拉克索缓释片体外释放度的影响。确定以 HPMC K100M、Eudragit RSPO、Eudragit L100 为主要考察因素, 以不同时间的累积释放度为评价指标。Box-Behnken 效应面法优化处方得出三者的最优范围, 以其中优选处方 HPMC K100M 101.5 mg、Eudragit RSPO 98 mg 和 Eudragit L100 13.7 mg 和其他辅料制备盐酸普拉克索缓释片并考察释放度。通过相似因子计算, 优选处方的体外累积释放度预测值和实测值相似度均大于 80。对体外释药数据进行方程拟合, 探讨其释药机制, Eudragit RSPO 促进盐酸普拉克索的释放, Eudragit L100 阻滞盐酸普拉克索的释放, 二者互为拮抗作用。结果表明, 该处方制备的普拉克索缓释片 pH 依赖性小, 体外释放行为稳定, 实现了该缓释片的处方优化。

关键词 盐酸普拉克索; 缓释片; Eudragit RSPO/L100; Box-Behnken 效应面法; 体外释放机制

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)01-0066-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150108

Optimization of pramipexole hydrochloride sustained-release tablets using Box-Behnken design and mechanism of *in vitro* drug release

KANG Zhenhua¹, CHEN Yuandong², XU Cheng², YOU Jian², QIN Minjian^{1*}, QIN Yong^{2**}

¹School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Jiangsu Shenlong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210008, China

Abstract The formulations of pramipexole hydrochloride sustained-release tablets were screened by single factor test and optimized by Box-Behnken design. The effects of the viscosity and content of hydroxypropyl methyl cellulose, as well as the insoluble sustained-release material combined with HPMC K100M on the *in vitro* release behavior were investigated. After single factor screening, a three-factor, three-level Box-Behnken design was used for optimization using the contents of HPMC K100, Eudragit RSPO and Eudragit L100 as independent variables, and the cumulative release at different time as responses. The optimal range of the three-factor optimized by Box-Behnken design, one of the optimized formulations was achieved with HPMC K100M of 101.5 mg, Eudragit RSPO of 98 mg, and Eudragit L100 of 13.7 mg, and the observed responses of the optimized formulation were very close to the predicted values. The *in vitro* drug release mechanism of the tablet was studied by drug released model fitted with different equations. The results explained that Eudragit RSPO promoted the release of the pramipexole hydrochloride, while Eudragit L100 blocked the release, and there was an antagonism between them. In conclusion, the drug release behavior of optimized formulations prepared by Eudragit RSPO/L100 was stable, less pH-dependent, which improved the drug bioavailability *in vivo*.

Key words pramipexole hydrochloride; sustained-release; Eudragit RSPO/L100; Box-Behnken design; *in vitro* release mechanism

* 收稿日期 2014-10-21 通信作者 * Tel:025-86185130 E-mail:minjianqin@163.com

** Tel:18651866668 E-mail:qyjasen@163.com

基金项目 江苏省“创新团队计划”(科技类)资助项目

This study was supported by the Program for Scientific and Technological Innovation Team of Jiangsu Province

帕金森病(Parkinson's disease)是老年人中常见的神经退行性疾病,其病理特征主要是黑质多巴胺能神经元选择性变性死亡。临床上表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常以及精神心理、认知功能障碍等。盐酸普拉克索是一种非麦角类的选择性多巴胺受体激动剂,能够有效激动多巴胺 D_2 亚群受体(D_2 、 D_3 、 D_4),对 D_3 亚型受体有较高的亲和力,能有效改善早期及晚期帕金森病的运动症状,延缓和减轻左旋多巴相关运动并发症的发生和程度,并能缓解帕金森病伴发的抑郁症状,是目前治疗帕金森病的一线药物^[1]。盐酸普拉克索会引起幻觉、嗜睡和突然入睡等不良反应。该药生物利用度超过90%,半衰期8~12 h,水溶性极好。目前市场上速释片(商品名:Mirapex)不易控制药物的释放,且一天需服药3~4次。将其制成缓释片可增强其药效,减少服药次数,降低药物不良反应,便于老年患者长期服药^[2]。国外已有盐酸普拉克索24 h缓释制剂(商品名:Mirapex ER)上市,价格昂贵,且释药不完全^[3]。

本实验以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为主要骨架缓释材料,采用单因素试验选取合适的难溶性缓释材料与其联合使用,通过Box-Behnken Design(BBD)设计^[4]、利用数学模型拟合方程对盐酸普拉克索缓释片处方进行优化,研制口服1次的缓释片剂。

1 材料

1.1 药品与试剂

盐酸普拉克索(北京博得联康科技有限公司,批号20121101,纯度:99.8%);HPMC(K4M、K15M、K100M)、预胶化淀粉(上海卡乐康包衣技术有限公司);HPMC K200M、乙基纤维素(美国Ashland公司);Eudragit RSPO(批号:B121003016)、Eudragit L100(批号:G110738149)(德国Evonik公司);胶体二氧化硅(德国Wacker公司);其他辅料均为药用级。

1.2 仪器

RC8MD型溶出试验仪,RZQ-8D收集取样装置(天津市天大天发科技有限公司);LC-10A高效

液相色谱仪(含LC-10AT泵、SPD-10A检测器,日本岛津株式会社);DP30A型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);CJY-2A型片剂脆碎硬度测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 盐酸普拉克索缓释片的制备

采用粉末直接压片,将主药盐酸普拉克索与羟丙基甲基纤维素等辅料分别过80目筛后,准确称取处方量,采取等量递加法将盐酸普拉克索与各种辅料初步混合,再用对流法混合15 min,加入适量润滑剂和助流剂,混匀,用直径10 mm的浅凹冲压片,即得盐酸普拉克索缓释片。每片(350 mg)含主药盐酸普拉克索0.75 mg,硬度控制在10~15 kg/cm²。

2.2 测定方法建立

参考有关文献^[5]发现,在流动相中加入离子对能获得满意的保留时间,经优化确定色谱柱为ODS-C₁₈柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为三乙胺-三氟乙酸-水(5:10:1 000)缓冲液-乙腈(95:5);流速为1 mL/min;柱温为室温;自动进样盘温度为(8±1)℃;检测波长为264 nm;进样量为100 μL。盐酸普拉克索理论塔板数不低于3 000。

盐酸普拉克索质量浓度(c , μg/mL)在3~0.075 μg/mL内与峰面积(A)呈良好的线性关系,回归方程为 $A = 149\,915c - 867.11$ ($r = 1.000\,0$);精密度RSD为0.20%, ($n = 6$);样品溶液室温放置26 h检测峰面积无明显变化,RSD为1.81% ($n = 6$),稳定性良好;低、中、高3种剂量平均回收率(%)分别为102.70、101.65和101.91,RSD(%)分别为1.25、0.80和0.47 ($n = 3$),符合试验测定要求。

2.3 释放度测定方法

按《中华人民共和国药典》(2010版)附录XD释放度测定法第一法,以pH 6.8磷酸缓冲液500 mL为释放介质,转速100 r/min,温度为(37.5±0.5)℃,分别于1,2,3,4,6,9,12,16,20,24 h取样5 mL,0.45 μm微孔滤膜过滤,同时补加释放介质5 mL,滤液按“2.2”项下方法测定,计算不同时间的累积释放度。

2.4 盐酸普拉克索缓释片处方的筛选

2.4.1 HPMC 规格对药物释放度的影响 处方中主药和其他辅料量一致,以 HPMC K 系列为骨架材料,固定为处方量的 30%,分别考察 HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M、HPMC K200M 对释放度的影响,结果见图 1。

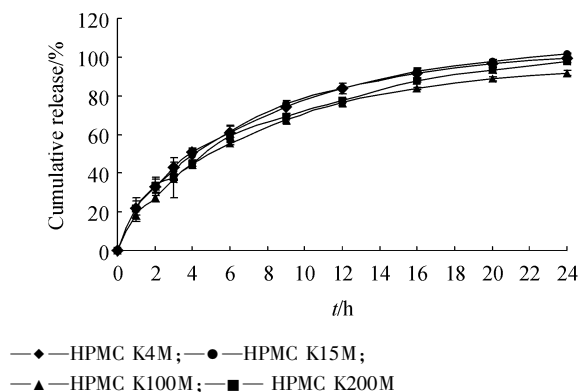


Figure 1 Effect of the viscosity of HPMC on *in vitro* pramipexole hydrochloride release ($\bar{x} \pm s, n=3$)

由结果可知,HPMC 规格对盐酸普拉克索的释放影响较小。相比较其他 HPMC 规格,HPMC K100M 黏度适宜,且能较好地控制主药后期释放,故选择 HPMC K100M 作为骨架材料。

2.4.2 HPMC K100M 用量对药物释放度的影响

处方中主药和其他辅料量一致,使 HPMC K100M 分别占片质量的 30%、50%、70%,以预胶化淀粉为填充剂调节片重至 350 mg 制备缓释片,释放度测定结果见图 2。

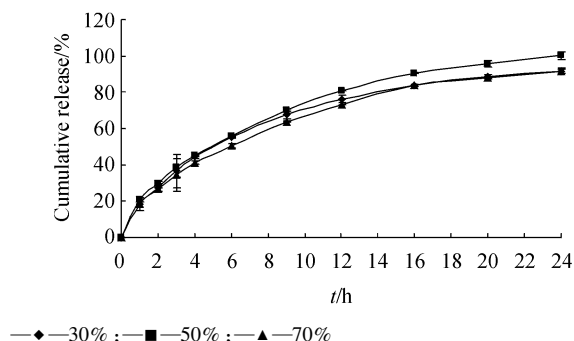


Figure 2 Effect of the weight ratio of HPMC K100M on *in vitro* pramipexole hydrochloride release ($\bar{x} \pm s, n=3$)

由结果可知,HPMC K100M 用量对盐酸普拉克索的释放存在两种相反的影响,由 30% 增加到 50% 释放速率反而略微加快,增加到 70% 释放有所减缓,可能与 HPMC 凝胶形成速度有关,但总体上影响不显著,说明盐酸普拉克索从骨架中的释放

主要以扩散为主。

2.4.3 乙基纤维素(EC)用量对药物释放度的影响 以处方量 40% HPMC K100M 为亲水凝胶缓释骨架,分别与处方量的 10%、20%、30%、40% 的 EC(10 mPa·s)联合使用,以预胶化淀粉为填充剂调节片质量至 350 mg,释放度测定结果见图 3。

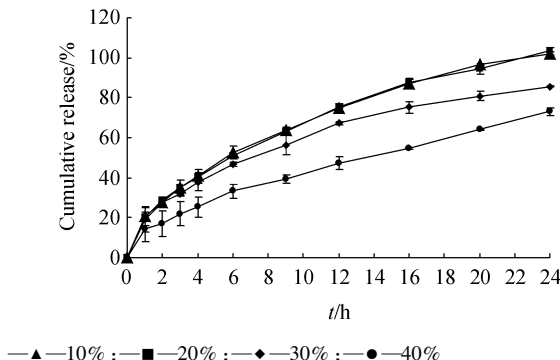


Figure 3 Effect of the weight ratio of EC on *in vitro* pramipexole hydrochloride release ($\bar{x} \pm s, n=3$)

由结果可知,EC 占处方量的 10% 和 20% 时,不能有效阻滞药物的释放,当增加到 30% 和 40% 时,释放速率明显减慢。从累积释放度和观察释放度试验后缓释片的切面图得知,使用 EC 制备的缓释片存在后期释放不完全的问题。

2.4.4 HPMC K100M 和 Eudragit RSPO 联合使用对药物释放的影响

考察 HPMC K100M 与 Eudragit RSPO 质量比分别为 2:1、1:2 和 1:1 时对药物释放度的影响,以预胶化淀粉为填充剂调节片质量至 350 mg,释放度测定结果见图 4。

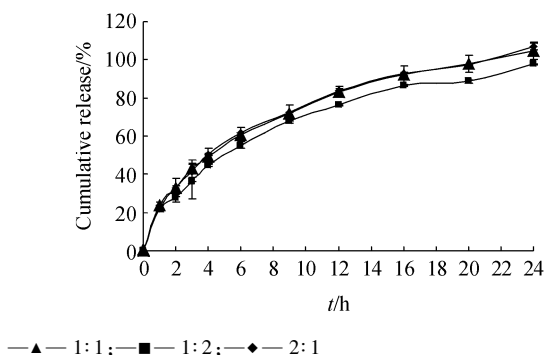


Figure 4 Effect of the weight ratio of HPMC K100M to Eudragit RSPO on *in vitro* pramipexole hydrochloride release ($\bar{x} \pm s, n=3$)

由结果可知,当 HPMC K100M 与 Eudragit RSPO 质量比为 2:1 时,Eudragit RSPO 促进了盐酸普拉克索的释放并释放完全,而当 HPMC K100M 与 Eudragit RSPO 质量比为 1:2 时,则对盐酸普拉克索

的释放有一定的阻滞作用。

2.4.5 Eudragit L100 用量对药物释放度的影响^[6]

以处方量 80% 的 HPMC K100M 为缓释骨架,分别以 5%、2.5%、1%、0.5% Eudragit L100 为阻滞剂,以预胶化淀粉为填充剂调节片质量至 350 mg,释放度测定结果见图 5。

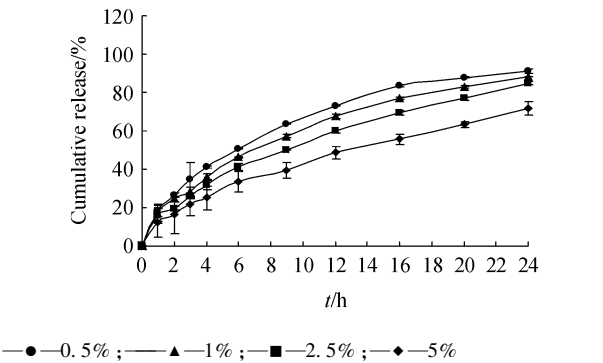


Figure 5 Effect of the weight ratio of Eudragit L100 on *in vitro* pramipexole hydrochloride release ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

由结果可知,随着 Eudragit L100 用量的增加,盐酸普拉克索的释放度明显降低。Eudragit L100 占处方量 0.5% 和 1% 时,盐酸普拉克索释放速率减慢,但阻滞效果不明显,且 Eudragit L100 用量太低,增加了混合难度。Eudragit L100 占处方量的 5% 时,盐酸普拉克索释放延迟。选择 Eudragit L100 占处方量的 2.5% 时,符合美国药典 (USP37) 中有关缓释制剂释放度标准,但存在后期释放不完全的问题。

2.4.6 HPMC K100M 与 Eudragit RSPO 和 Eudragit L100 联合使用对药物释放度的影响

以 40% HPMC K100M 和 30% Eudragit RSPO 为缓释骨架,分别以 1%、2.5%、5% Eudragit L100 为阻滞剂,以预胶化淀粉为填充剂调节片质量至 350 mg,测定释放度结果见图 6。

由结果可知,加入 Eudragit RSPO 后,含 1%、2.5%、5% Eudragit L100 处方的释放曲线 24 h 累积释放度相比图 5 分别增加了 15%、6.88% 和 10.13%。因此,Eudragit RSPO 的使用既保证了盐酸普拉克索前中期释放稳定,又促使药物后期完全释放。

2.5 Box-Behnken 效应面法优化处方

2.5.1 Box-Behnken 效应面法试验设计及结果

采用单因素法对处方中各影响因素的作用进行初

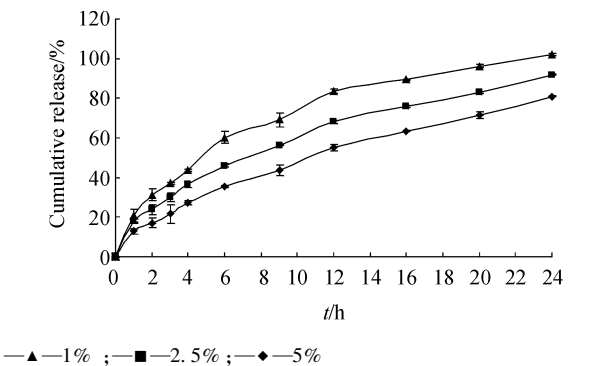


Figure 6 Effect of the weight ratio of Eudragit L100 in combination with HPMC K100 (40%) and Eudragit RSPO (30%) on *in vitro* pramipexole hydrochloride release ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

步考察。结果表明:HPMC K100M 的用量 (X_1)、Eudragit RSPO 用量 (X_2) 及 Eudragit L100 (X_3) 的用量是影响药物释放的主要因素。因此,根据单因素实验结果及有关文献, X_1 、 X_2 及 X_3 的用量范围分别为 X_1 :10% ~ 40%; X_2 :25% ~ 35%; X_3 :1% ~ 5%。每个因素的低、中、高试验水平编码分别为 -1、0、1。本实验选取 4、9、16、24 h 的累积释放率 Q_4 、 Q_9 、 Q_{16} 、 Q_{24} 作为考察指标。采用 Design Expert (V9.0.3) 设计软件及数据处理,因素水平见表 1,实验安排及结果见表 2。

Table 1 Levels and code of variables chosen for Box-Behnken design of pramipexole hydrochloride

Independent variables	Levels		
	-1	0	1
X_1 :w (HPMC K100M)	10%	25%	40%
X_2 :w (Eudragit RSPO)	25%	30%	35%
X_3 :w (Eudragit L100)	1%	3%	5%

采用综合评分法,4、9、16、24 h 的累积释放率标准分别为 20% ~ 40%、40% ~ 60%、60% ~ 80%、不低于 90%。以各处方对应时间点的释放度实测值与标准值的差值绝对值之和进行综合评分,各时间点的权重因子为 1,综合评分值 (Q) 计算公式为: $Q = |Q_4 - 33| + |Q_9 - 50| + |Q_{16} - 70| + |Q_{24} - 90|$ 。综合评分值最小者为最优处方,理想值为零。

2.5.2 模型拟合及预测

以 HPMC K100M、Eudragit RSPO 和 Eudragit L100 用量为因变量, Q_4 、 Q_9 、 Q_{16} 、 Q_{24} 为自变量,分别进行线性模型、二次交互模型和二次多项式模型拟合,以拟合优度 (r^2) 最大和置信度 (P) 小于 0.05 作为判定标准。

Table 2 Box-Behnken design and release of pramipexole hydrochloride from different formulations ($n=3$)

No.	Factors			Responses			
	X_1	X_2	X_3	$Q_4/\%$	$Q_9/\%$	$Q_{16}/\%$	$Q_{24}/\%$
F1	-1	-1	0	41.63	59.66	77.79	91.72
F2	1	-1	0	35.01	55.62	74.96	89.47
F3	-1	1	0	44.86	63.26	81.91	100.38
F4	1	1	0	35.83	54.76	73.41	88.19
F5	-1	0	-1	54.95	76.82	94.31	103.53
F6	1	0	-1	43.97	68.03	89.04	102.58
F7	-1	0	1	41.91	62.69	86.08	106.79
F8	1	0	1	27.63	44.49	64.48	81.56
F9	0	-1	-1	42.78	65.31	85.42	98.45
F10	0	1	-1	45.74	71.58	91.60	103.92
F11	0	-1	1	32.61	51.56	72.04	89.55
F12	0	1	1	30.91	48.19	66.77	84.46
F13	0	0	0	36.51	57.05	77.18	94.16
F14	0	0	0	38.30	59.10	78.81	94.58
F15	0	0	0	36.75	57.14	77.68	93.84

拟合结果(略)显示,二次多项式模型为最佳拟合模型,各方程如下:

$$Q_4 = 10.824\ 11 - 0.711\ 954X_1 + 3.034\ 08X_2 - 1.920\ 63X_3 - 0.008\ 033\ 33X_1X_2 - 0.027\ 5X_1X_3 - 0.116\ 5X_2X_3 + 0.013\ 891X_1^2 - 0.0391\ 83X_2^2 + 0.450\ 73X_3^2 (r^2 = 0.974\ 6, P = 0.001\ 8)$$

$$Q_9 = -9.107\ 72 - 0.138\ 07X_1 + 5.178\ 67X_2 - 0.044\ 583X_3 - 0.014\ 867X_1X_2 - 0.078\ 417X_1X_3 - 0.241X_2X_3 + 0.009\ 798\ 15X_1^2 - 0.065\ 717X_2^2 + 0.759\ 90X_3^2 (r^2 = 0.972\ 3, P = 0.002\ 2)$$

$$Q_{16} = -37.123\ 5 + 0.251\ 64X_1 + 7.889\ 25X_2 + 1.906\ 46X_3 - 0.018\ 9X_1X_2 - 0.136\ 08X_1X_3 - 0.286\ 25X_2X_3 + 0.008\ 105\ 56X_1^2 - 0.107\ 85X_2^2 + 0.940\ 94X_3^2 (r^2 = 0.966\ 2, P = 0.003\ 6)$$

$$Q_{24} = -60.542\ 82 + 0.955\ 09X_1 + 9.342\ 33X_2 + 5.538\ 33X_3 - 0.033\ 133X_1X_2 - 0.202\ 33X_1X_3 - 0.264X_2X_3 + 0.006\ 148\ 15X_1^2 - 0.125\ 47X_2^2 + 0.759\ 58X_3^2 (r^2 = 0.953\ 0, P = 0.007\ 9)$$

由拟合方程可见,释放前中期 X_1 和 X_3 的系数均为负,说明 HPMC K100M 用量(X_1)和 Eudragit L100 用量(X_3)对释放度的影响是同向的, X_3 系数为正,说明 Eudragit RSPO 用量(X_2)对释放度的影响与前两者是反向的;释放中后期 X_1 、 X_2 和 X_3 系数均为正,说明三者的对药物后期释放的影响是同向的。4 组拟合方程的 P 均小于 0.05, r^2 均大于 0.9,表明拟合情况良好,拟合方程的代表性好,能准确地预测实际情况。

2.5.3 效应面分析 释放前、中期的 4 h 和 9 h,后期的 16 h 和 24 h,各影响因素对响应值的作用趋势相似。因此,选择 4 h 和 16 h 的三维效应曲面图(图 7)分析各因素对累积释放度的影响。

由 4 h 的释放情况可知,随着 HPMC K100M 或 Eudragit L100 的用量增大,前、中期药物累积释放度减慢;而 Eudragit RSPO 用量变化对释放速率影响不显著。因此, Eudragit RSPO 与 HPMC K100M 或 Eudragit L100 联合使用显然不能有效地阻滞药物的释放。而随着 HPMC K100M 和 Eudragit L100 二者用量的变化,三维效应曲面图呈现很大的斜度,药物释放度有明显的增加或减小。

16 h 效应曲面与 4 h 相比,区分度增强,说明 16 h 骨架材料的控释能力略有所减弱,可能是由于亲水凝胶 HPMC K100M 的部分溶蚀和整个缓释骨架的松弛。此外, Eudragit RSPO 用量从 25% 到 35%,对释放度的影响曲面呈现拱形,说明在药物释放后期 Eudragit RSPO 缓释作用逐渐凸显,且用量在 35% 左右时缓释作用稍优于 25%。

2.5.4 处方优化及验证 经 Design Expert (V9.0.3) 软件处理,当 HPMC K100M、Eudragit RSPO、Eudragit L100 质量分数分别为 21.64%、35% 和 4.70% 时,综合评分值最小($Q = 1.568$)。由 4、9、16、24 h 的三维效应曲面图可得出,优选处方区域 HPMC K100M、Eudragit RSPO、Eudragit L100 的质量分数分别为 21.64% ~ 29.43%、25.10% ~ 35% 和 3.90% ~ 4.70%。

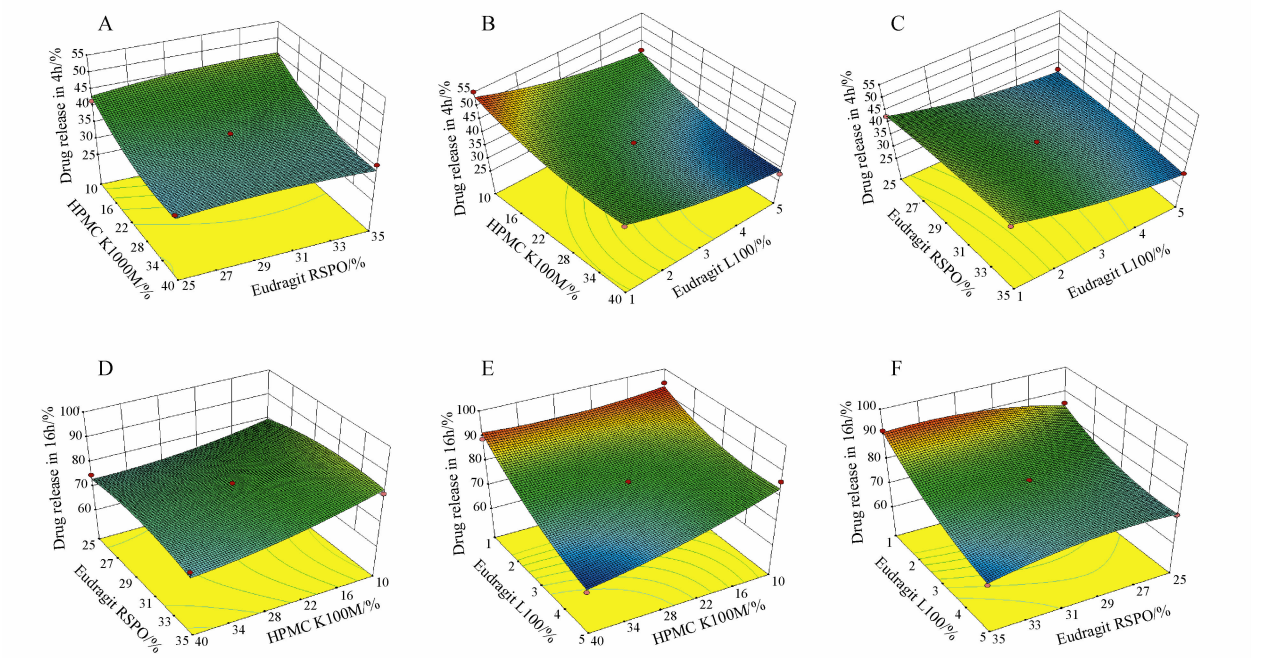


Figure 7 Response surface plots showing the effects of contents of HPMC K100M (X_1), Eudragit RSPO (X_2) and EudragitL100 (X_3) on pramipexole hydrochloride release at 4 h (A-C) and 16 h (D-F), respectively

对预测结果进行验证,在最优区域内选取一点进行实测。选取 HPMC K100M、Eudragit RSPO、Eudragit L100 用量分别为 101.5,98,13.7 mg,与其他辅料制备盐酸普拉克索缓释片 3 批,测定释放度,通过相似因子(f_2)比较发现,体外累积释放度预测值和实测值接近(表 3),且与市售缓释片 Mirapex ER 比较,24 h 内释放行为一致(图 8)。

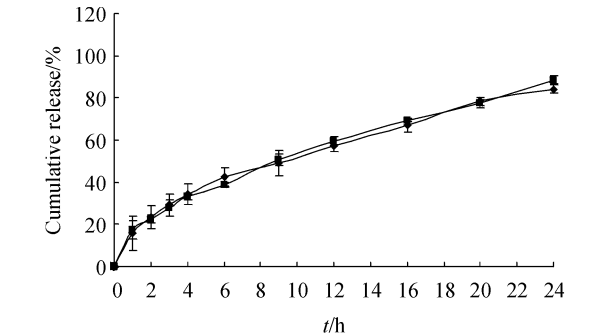
Table 3 Predicted and observed responses of the optimized formulation of pramipexole hydrochloride ($n = 3$)

Sample batch	Cumulative release/%				f_2
	4	9	16	24 h	
1	33.11	52.57	71.62	88.35	92
2	32.62	51.23	70.59	86.17	80
3	32.42	51.69	71.85	89.02	93
Predicted value	33.00	52.60	72.96	90	

2.6 释药机制

对盐酸普拉克索缓释片的体外释药数据进行拟合,结果见表 4。采用 Ritger-Pappas 方程对释药数据进行拟合,释药参数 $n = 0.5131$,介于 0.45 和 0.89 之间,表明盐酸普拉克索缓释片释药过程为非 Fick 扩散,释药机制属于药物扩散和骨架溶胀或溶蚀的协同作用,以扩散机制为主。因此,盐酸普拉克

索缓释片释放度曲线用 Diffusion-Relaxation 方程拟合相关性为极显著。Upadrashta 等为更准确地描述药物的释放,将溶蚀模型和扩散-松弛模型结合起来,提出一种新模型,即扩散/溶蚀模型($Y = k_4t^{1/2} + kt + k_2t^2 + k_3t^3$)。其中 k 是与溶蚀和松弛模型有关的综合常数, k_2 、 k_3 与溶蚀释放有关, k_4 与纯 Fick 扩散有关。由 Diffusion-Erosion 方程拟合结果得知, $k_4 > k > k_2 > k_3$ 。精准地阐明绝大部分盐酸普拉克索从骨架中以扩散形式释放,少部分由于骨架松弛释放,极少部分依靠骨架溶蚀释放的释药机制。



—■—Optimized formulation; —◆—Commercial product Mirapex ER
Figure 8 Dissolution profiles of pramipexole hydrochloride for the optimized formulation and the commercial product (Mirapex ER) in a dissolution medium at pH 6.8 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Kinetic release equations of different models for the optimized formulation of pramipexole hydrochloride

Model	Fitting equation	Correlation index
Zero order model	$M_t/M_\infty = 3.410t + 12.830$	0.938 7
First order model	$\lg(100 - M_t/M_\infty) = 0.035t + 1.978$	0.988 3
Higuchi model	$M_t/M_\infty = 17.710t^{1/2} - 18.480$	0.998 9
Hixon-Crowell Model	$(100 - M_t/M_\infty)^{1/3} = 0.088t + 4.437$	0.999 1
Ritger-pappas model	$\lg M_t/M_\infty = 0.513\lg t + 1.228$	0.997 6
Diffusion-relaxation model	$M_t/M_\infty = 16.127t^{1/2} + 0.383t$	0.999 5
Diffusion-erosion model	$M_t/M_\infty = 17.832t^{1/2} - 0.922t + 0.097t^2 - 0.002t^3$	0.999 8

3 讨 论

水溶性药物从骨架中的释放,主要取决于扩散机制,药物通过凝胶层的速度与孔道是否通畅有关,与缓释骨架材料黏度关系较弱。因此,亲水凝胶骨架 HPMC 的黏度和用量对水溶性盐酸普拉克索释放速率影响较小。HPMC K100M 与适量乙基纤维素联合使用,减慢了溶液渗入骨架孔隙速率,能够使药物缓慢向外扩散并释放。但由于乙基纤维素(EC)属于疏水性材料,溶液渗入片芯较为困难,导致药物后期释放不完全。丙烯酸树脂中部分型号可作为骨架缓释材料。Eudragit RSPO 在水中不溶,因含有季铵盐基团,具有一定的溶胀性和渗透性,可形成直径为 0.1~0.6 μm 的孔道,药物可通过孔道扩散释放。肠溶性包衣材料 Eudragit L100 可压性良好,在 pH 大于 6 的水性介质中与碱结合开始溶解,可与 Eudragit RSPO 混合压片。因此,以 HPMC K100M 为基本缓释骨架,不溶性骨架材料 Eudragit RSPO 和包衣材料 Eudragit L100 联合使用避免了药物前期突释并保证后期的完全释放。

从 3 种材料对盐酸普拉克索缓释片释放行为的影响来看,Eudragit L100 影响最大。随着 Eudragit L100 含量的增加,药物的释放速率明显减慢。原因可能是 HPMC K100M 和 Eudragit RSPO 两种不同性质骨架材料形成错综复杂孔道,而 Eudragit L100 使骨架的孔道变得扭曲,分子扩散所经路径变长,单位时间内释放量减少,阻滞药物分子的扩散。高黏度 HPMC K100M 和适量 Eudragit L100 联合使用形成强度大的凝胶骨架和复杂孔道,具有很强的控释能力,分子扩散困难,加入一定量低黏度的 Eudragit RSPO,能增加凝胶骨架的松弛度,使溶液在释放后期充分渗透到片芯,以达到完全释放的目的。由累积释放度拟合方程系数可知,Eudragit RSPO 还具有双向调节的作用。前期 HPMC K100M 和 Eudragit L100 延缓药物的释放起主导作用,Eudragit RSPO 由于其低黏度和季铵盐

基团,引导溶液渗入骨架空隙,药物溶解并通过孔径,促进了药物的释放。药物释放中后期,随着 HPMC K100M 溶胀和溶蚀,不溶性缓释骨架 Eudragit RSPO 和 Eudragit L100 共同阻滞药物释放的作用变得较为明显。

4 结 论

采用 Box-Behnken 效应面法对盐酸普拉克索缓释片处方进行优化,经验证优化处方制备的盐酸普拉克索缓释片体外释放度的实测值与预测值相似度高,说明该方法预测性能较好,设计科学且符合要求。据报道,HPMC K100M 联合 EC 或卡波姆 971P 制备盐酸普拉克索缓释片在 pH 6.8 KH₂PO₄ 缓冲液的 24 h 累积释放度约 70%~85%,存在药物释放不完全或 pH 依赖严重等问题。Eudragit RSPO/L100 制备的盐酸普拉克索缓释片 pH 依赖小,释药完全,本实验实现了该级释片的处方优化。

参 考 文 献

[1] Wang XN, Liu GD, Xiao Q, *et al.* Observation of curative effect of dopamine receptor antagonist pramipexole for treatment on non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *J Clin Neur*(临床神经病学杂志), 2010, **23**(4): 299–301.

[2] Chwieduk CM, Curran MP. Pramipexole extended release[J]. *CNS drugs*, 2010, **24**(4): 327–336.

[3] Thomas F. Preparation and use of pramipexole hydrochloride sustained-release tablets; CN, 101005830B[P]. 2010-09-29 [2014-06-09].

[4] Wang XD, Liu K, LiQ K, *et al.* Optimized formulation of levofloxacin gastric floating tablet by Box-Behnken design[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, **30**(4): 406–411.

[5] Deepan T, Paulambethkar K, Vijayalakshmi R, *et al.* A validated RP-HPLC method for the estimation of pramipexole dihydrochloride in pH armaceutical dosage form[J]. *World J Chem*, 2012, **7**(2): 59–63.

[6] Sekhar KS, Nagabhushanam MV, Rao KRSS, *et al.* Formulation development and in vivo evaluation of pramipexole dihydrochloride monohydrate extended release tablets for Parkinson's disease[J]. *Der Pharm Lett J*, 2013, **5**(4): 153–163.