基于质量源于设计理念优化普瑞巴林胃滞留缓释片的处方

姚 钰，林华庆*，张佳琪，刘寒冰，彭 程
（广东药科大学广东省药物新剂型重点实验室，广东广州 510006）

摘要：基于质量源于设计的理念，以已上市的普瑞巴林缓释片为参比制剂，确定自制胃滞留缓释片的目标产品质量概况（QTPP）和关键质量属性（CQAs）。采用单因素试验结合星点设计 - 响应面法，以起漂时间、持续漂浮时间，以及不同时间点（1、4、24 h）的累积释放率为因变量，优化了处方中聚乙酸乙烯酯和聚维酮混合物（Kollidon SR）、聚氧乙烯、卡波姆及交联聚维酮的用量。通过绘制三维响应面图，得到了优化处方比例：Kollidon SR 19.25%、聚氧乙烯 15.50%、卡波姆 3.25%、交联聚维酮 31.50%。经验证，优选的普瑞巴林胃滞留缓释片 1、4、24 h 累积释放率实测值分别为 17.12%、43.73%、97.19%，且与参比制剂的体外释放行为一致；起漂时间 30 s，持续漂浮时间大于 10 h，也符合设计要求。

关键词：质量源于设计；普瑞巴林；胃滞留缓释片；处方优化
中图分类号：R944.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)01-0093-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.011

Formulation Optimization of Pregabalin Gastric-retentive Sustained-release Tablets Based on the Concept of Quality by Design

YAO Yu, LIN Huaqing*, ZHANG Jiaqi, LIU Hanbing, PENG Cheng
(*Guangdong Provincial Key Lab. of Advanced Drug Delivery, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006*)

ABSTRACT: Based on the concept of Quality by Design, the quality target product profile (QTPP) and critical quality attributes (CQAs) of the self-made generic-retentive sustained-release tablets were defined with the marketed pregabalin sustained-release tablets as the reference listed drug. The amounts of a blend of polyvinyl acetate and povidone (Kollidon SR), polyoxyethylene, carbomer and crospovidone were optimized by single factor test combined with central composite design-response surface methodology with floating lag time, long floating duration and cumulative release rates at different sampling points (1, 4 and 24 h) as the dependent variables. By drawing the three-dimensional response surface plots, the optimized formulation parameters were obtained as follows: 19.25% of Kollidon SR, 15.50% of polyoxyethylene, 3.25% of carbomer, and 31.50% of crospovidone. The cumulative release rates at 1, 4 and 24 h of the optimized formulation were respectively 17.12%, 43.73% and 97.19% in the validation test, and the release behaviors between the self-made tablets and the resfecence listed drug were similar. The floating lag time was 30 s and long floating duration was over 10 h, indicating the floating characteristics of the self-made tablets met the design requirements.

Key Words: Quality by Design; pregabalin; gastric-retentive sustained-release tablet; formulation optimization

“质量源于设计”（Quality by Design，QbD）理念是 2004 年由美国 FDA 提出的，目的是通过处方工艺设计生产，从而确定影响产品关键质量属性（critical quality attributes，CQAs）的关键工艺参数（critical process parameters，CPPs），并通过控制 CPPs 的范围，使生产出来的药品达到预定的

收稿日期：2022-03-14
基金项目：广东省科学技术厅-广东省中医药科学院联合科研项目资助（2016A020226038）、广东省省级科技计划项目资助（2013B090800007）
作者简介：姚 钰（1998—），女，硕士研究生，专业方向：药物新剂型及释药体系。
通信作者：林华庆（1964—），男，教授，硕士生导师，从事药物新剂型及释药体系的研究。
E-mail：huaqing_@163.com

质量标准[1]。星点设计（central composite design，CCD）是制剂研究中常用的一种实验优化方法，在析因设计的基础上采用非线性数学模型拟合，具有模型预测性较好、拟合相关性较高、试验次数较少等优点。

普瑞巴林（pregabalin，**1**）是一种抗癫痫药，临床上主要治疗外周神经痛、带状疱疹后神经痛，以及辅助治疗局限性部分癫痫发作。目前，国内销售的制剂有速释胶囊、口服溶液、缓释片。其中，速释胶囊口服后约 1.5 h 达到峰浓度，吸收快速，临床方案为每日给药 2 ～ 3 次。

1 主要在人小肠上段吸收，但很少在结肠肝曲外的肠段被吸收。这提示 **1** 的平均吸收窗约为 6 h 或更短，适宜制成胃滞留缓控释制剂，从而延长制剂的胃内停留时间、增加药物吸收、提高生物利用度，避免服用速释制剂出现的血药浓度峰谷现象。因此，本研究以已上市的 **1** 缓释片为参比制剂，基于 QbD 理念设计了一种非产气型胃滞留缓释片的处方工艺，并应用星点设计 - 响应面法优化处方，最终确定各处方因素可接受的范围。

1　仪器与试药

LC-20A 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；HBD-100 型混合机（浙江迦南科技股份公司）；C&C800 型旋转压片机（北京创博佳维科技有限公司）；BGB-5F 型高效包衣机（浙江小伦智能制造股份有限公司）；MA-35 型水分测定仪［赛多利斯科学仪器（北京）有限公司］；YD-35 型片剂硬度测定仪和 RC12AD 型溶出度测试仪（天津市天大天发科技有限公司）。

1 原料药（浙江华海药业股份有限公司，含量 98%，批号 D5248-18-166）；**1** 对照品（欧洲药典标准品，含量 99.9%，批号 Y0001805 2.0）；**1** 缓释片（参比制剂，辉瑞制药有限公司，商品名为 Lyrica CR，规格 330 mg，批号 T73417）；聚乙酸乙烯酯和聚维酮的混合物（Kollidon SR，德国 BASF SE）；卡波姆（美国 Lubrizol 公司，规格 71G）；交联聚维酮（美国 ISP 公司，商品名 Kollidon CL）；二氧化钛、滑石粉（北京凤礼精求医药股份有限公司）；聚氧乙烯（上海卡乐康包衣技术有限公司，商品名 Polyox WSR N60K）；硬脂酸镁（德国 Peter Greven 公司，商品名为 Ligamed MF-2V）；聚乙烯醇（PVA，日本可乐丽化学公司）；聚乙二醇（广州市天润药业有限公司）；甲醇、乙腈、磷酸、盐酸均为色谱纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　对参比制剂的剖析

对 Lyrica CR 的说明书、专利进行检索和分析。参比制剂 Lyrica CR 规格为 330 mg，外观呈粉红色、水滴形片，一面印有 Pfrizer 字样，一面有 PGN330 字样，平均质量为 1 161 mg，片厚 6.91 mm，硬度为 29.30 kPa。参比制剂为包衣片，片芯包含 **1** 原料药、缓释材料（Kollidon SR、聚氧乙烯和卡波姆）、崩解剂（交联聚维酮）和润滑剂（硬脂酸镁）；包衣层包含基质（聚乙烯醇）、致孔剂（聚乙二醇）、抗黏剂（滑石粉）、遮光剂（二氧化钛）和着色剂（氧化铁红、氧化铁黑）。

2.2　确定 QTPP 和 CQAs

基于参比制剂外观性状、物理性质、体外释放及产品说明书中描述的临床和药动学特征，确定本品的目标药品质量概况（QTPP），如表 1 所示。

表 2 为自制 **1** 胃滞留缓释片的 CQAs，在随后的处方和工艺开发研究中仅详细研究和讨论释放行为，其余 CQAs 能通过良好的药品质量系统和控制策略得到保证。

2.3　**1** 胃滞留缓释片的制备及处方开发中的评价指标

2.3.1　自制 **1** 胃滞留缓释片的制备工艺及处方（单片用量）

将 **1** 原料药 330 mg 依次与 Kollidon SR 220 mg、聚氧乙烯 165 mg、卡波姆 50 mg、交联聚维酮 330 mg 混合，过 0.6 mm 孔径的筛网，使用混合机混合 15 min，再加入 0.5% 润滑剂硬脂酸镁混合 5 min，混匀后粉末直接压片。硬度控制在 15 ～ 17 kPa，得表面光洁白色片芯。以聚乙烯醇为基质、二氧化钛为遮光剂、聚乙二醇为致孔剂、滑石粉为抗黏剂，进行包衣，批量为 100 片。

2.3.2　释放度的测定方法

2.3.2.1　释放度测定方法的建立

参考 FDA 溶出数据库中 **1** 缓释片的推荐溶出参数，建立了 **1** 胃滞留缓释片的释放度测定方法，

表 1 基于参比制剂 Lyrica CR 确定 QTPP

Tab.1 Definition of QTPP Based on the Reference Listed Drug, Lyrica CR

特征	目标	合理性说明
剂型	片剂	药学等效要求：相同剂型
给药途径	口服	药学等效要求：相同给药途径
剂型规格	330 mg	药学等效要求：相同规格
药动学	药动学参数、药时曲线和达峰浓度在空腹和饱腹状态下的90%置信区间应落在生物等效性限度内	到达生物等效要求
稳定性	室温下至少有30个月货架期	等于或优于参比制剂货架期
药品质量属性	物理属性 鉴别 含量 含量均匀度 有关物质 残留溶剂 释放度	药学等效要求：符合相同药典或其他适用的质量标准(即特性、含量、纯度和质量)
容器密封系统	合适的容器密封系统可到达目标货架期，并保证运输期间片剂的完整性	基于参比制剂类似的包装，选择常规的高密度聚乙烯瓶。由于药物稳定性较好，无需进一步的特殊保护
标签中的给药/合并给药	晚饭后服用	同参比制剂一致
给药替代方法	无	参比制剂未列出

表 2 自制 1 胃滞留缓释片的 CQAs

Tab.2 CQAs of Self-made **1** Gastric-retentive Sustained-release Tablets

制剂的质量属性	目标	是否CQAs
外观	患者接受的颜色和性状	否
大小	与参比制剂一致	否
鉴别	**1** 的鉴别反应	否
含量	以 **1**($C_8H_{17}NO_2$) 计，应为标示量的90.0%～110.0%	是
含量均匀度	片重差异：符合《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 0101；含量均匀度：符合 ChP 2020 四部通则 0941	是
释放度	以 **1**($C_8H_{17}NO_2$) 计，分别报告 1、4、24 h 的累积释放率（Q）值；$Q_{1\,h}$ 为10%～25%，$Q_{4\,h}$ 为 30%～50%，$Q_{24\,h}$ 不得少于 85%	是

并进行了方法学验证。

HPLC 色谱条件：色谱柱 C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 磷酸盐缓冲液（取磷酸二氢钾 2.72 g 和三乙胺 2 mL，加纯化水 900 mL 溶解，用磷酸调至 pH 6）、甲醇和乙腈（体积比 92 ∶ 5 ∶ 3）的混合液，等度洗脱；检测波长 205 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 40 μL。通过外标法计算 **1** 含量。

释放度试验方法：照 ChP 2020 四部通则 0931 第二法（桨法）安装溶出装置，释放介质为 0.06 mol/L 盐酸 900 mL；在转速 50 r/min、温度(37.0±0.5)℃条件下试验，分别于 1、2、4、6、8、10、12、16 和 24 h 时取释放液 9 mL（不补液），采用孔径为 0.45 μm 的聚醚砜滤膜过滤，弃去初滤液 3 mL，将续滤液作为供试品溶液。

对照溶液的制备：精密称取 **1** 对照品约 33 mg，置 100 mL 量瓶中，加入释放介质约 60 mL，超声使溶解，冷却至室温后用释放介质定容，摇匀，制成 **1** 质量浓度为 0.33 mg/mL 的对照溶液。

2.3.2.2 线性试验及方法学验证

精密称取 **1** 对照品 440 mg，置 100 mL 量瓶中，加纯化水超声溶解并定容，摇匀，作为线性贮备液；再精密量取用上述溶液，用流动相稀释制得 **1** 质量浓度分别为 0.022、0.044、0.088、0.176、0.264、0.352 和 0.439 mg/mL 的系列标准溶液，按“**2.3.2.1**”项下色谱条件分别进样测定。以峰面积（A）为纵坐标、**1** 质量浓度（c）为横坐标绘制标准曲线，所得线性方程的相关系数为 0.999 9。结果表明，**1** 质量浓度在 0.022 ～ 0.44 mg/mL 内线性关系良好。本法的准确度、回收率、精密度和稳定性试验结果均符合定量分析试验要求。

2.3.3 漂浮行为考察方法

用溶出仪进行漂浮行为考察。采用释放度试验方法中的释放条件，从将片剂放入溶出杯中时开始计时，记录片剂的起漂时间和持续漂浮时间，同时

观察、记录片剂形态和状态的变化。每个处方平行测定 6 片。要求起漂时间小于 1 min，持续漂浮时间至少 8 h。

2.4 单因素法优化处方

基于参比制剂说明书和中国专利[2]，确定自制 1 胃滞留缓释片中所用辅料种类和比例，按“**2.3.1**”项下方法制备初始处方片剂，并测定其释药曲线，结果如图 1 所示。

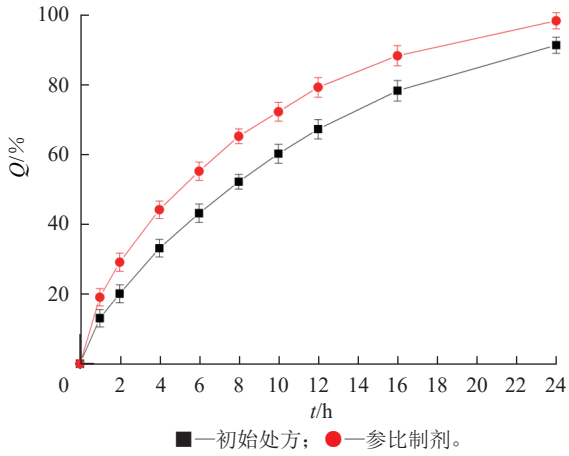


图 1　初始处方的释放曲线（*n*=6）

Fig.1　Release Profiles of the Initial Formulation (*n*=6)

试验结果显示，初始处方片剂的起漂时间大于 1 min，能持续漂浮 10 h 以上。片剂硬度较高，释放试验中基本未见膨胀现象，且释放速率比参比制剂慢。推测产生差异的主要原因是自制片剂的水化速度比参比制剂慢，因此考虑在联合应用的缓释辅料比例上进行优化。

2.4.1　Kollidon SR 用量的考察

Kollidon SR 是聚乙酸乙烯酯和聚维酮以 80 ∶ 19 的比例喷雾干燥得到的物理混合物，是一种复合型骨架材料，具有塑性高、可压性好、流动性好等优点，适用于粉末直压工艺[3—4]。本项考察其用量（12%、20%、28%）对缓释片释放行为的影响，其余辅料用量同“**2.3.1**”项。每个处方平行测定 6 片，测定其释放度，记录漂浮情况，结果如图 2 和表 3 所示。

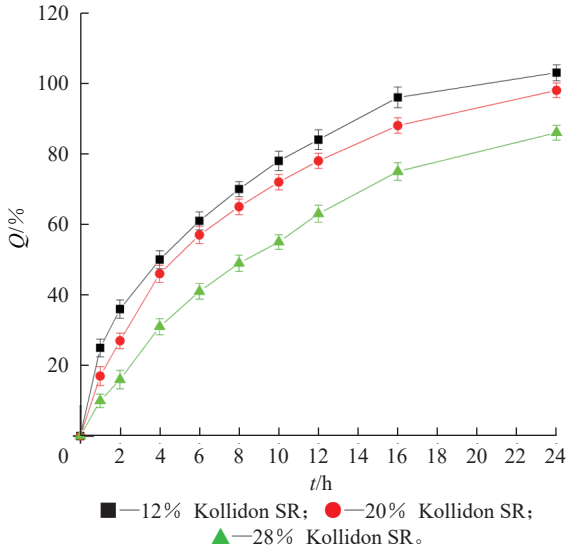


图 2　Kollion SR 用量对释放行为的影响（*n*=6）

Fig.2　Effect of Kollion SR Amount on Release Profiles (*n*=6)

结果显示，Kollidon SR 作为一种塑性缓释材料，随着用量的增加，对整体释放的影响较大，用量越多，对药物释放速度的抑制作用越强。同时，试验中观察到不同用量 Kollidon SR 制得的片剂膨胀效果和程度差异不明显。综合考虑选择 12%～28% 为星点设计的考察范围。

2.4.2　聚氧乙烯用量的考察

聚氧乙烯是一种常用的亲水凝胶骨架材料，具有优良的相容性、流动性、可压性、膨胀性和稳定

表 3　不同处方片剂的漂浮情况（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.3　Floating Situations of the Tablets Prepared with Different Formulations ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

项目	Kollion SR 用量/%			聚氧乙烯用量/%			卡波姆用量/%			交联聚维酮用量/%		
	12	20	28	10	20	30	1	5	10	30	34	38
起漂时间/s	9.50±0.96	9.83±0.96	10.00±0.58	30.83±1.67	11.22±1.60	12.67±1.60	10.17±0.69	11.50±0.96	31.67±1.49	33.50±1.98	10.83±0.69	10.33±0.75
持续漂浮时间/h	10.67±0.96	10.83±0.96	10.50±0.58	5.83±0.69	6.33±1.25	8.33±0.94	10.67±1.11	10.83±0.69	10.92±0.61	10.50±0.96	11.17±0.69	10.92±0.61

性等，在控制释放方面不受 pH 值的影响[5]。本项考察其与 Kollidon SR 联合使用时不同用量（10%、20%、30%）对释放效果的影响。其余辅料用量同“**2.3.1**”项。每个处方平行测定 6 片，测定其释放度，记录漂浮情况，结果如图 3 和表 3 所示。

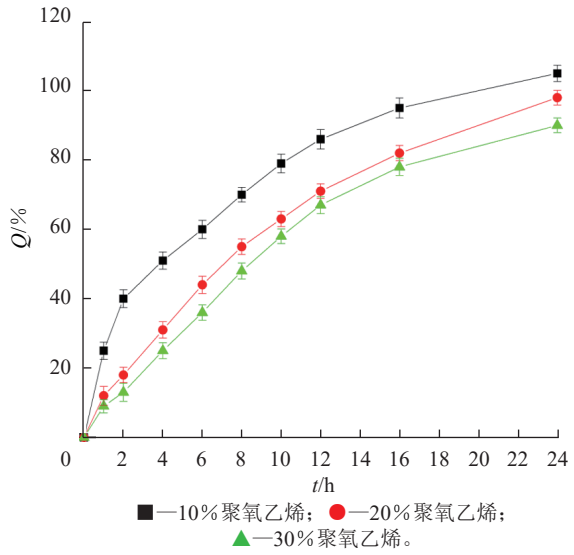


图 3　聚氧乙烯用量对释放行为的影响（*n*=6）

Fig.3　Effect of Polyoxyethylene Amount on Release Profiles (*n*=6)

结果显示，聚氧乙烯用量增加时，片剂起漂时间缩短、持续漂浮时间增加；而随着用量的增加，对前期的药物释放有一定抑制作用。推测原因是聚氧乙烯水化速度相对较快，膨胀能力强，形成的凝胶强度弱，片剂能较快崩解释放。综合考虑选择 10%～30%为星点设计的考察范围。

2.4.3　卡波姆用量的考察

卡波姆是丙烯酸的高分子聚合物，通过丙烯酸与烯丙基季戊四醇或连乙烯二醇化学交联而成，在较低用量下即可表现出高效的缓释效果。本试验选择的卡波姆型号为 71G，具有更好的流动性，适用于粉末直压工艺[6]。同时，卡波姆作为一种亲水凝胶材料，吸水性强，具有较强的生物黏附性。本项考察其不同用量（1%、5%、10%）对释放效果的影响。其余辅料用量同“**2.3.1**”项。每个处方平行测定 6 片，测定其释放度，记录漂浮情况，结果如图 4 和表 3 所示。

结果显示，卡波姆的用量较少时，初期的药物释放快，突释现象明显；当其用量增加时，初期突释量逐渐减少。当卡波姆用量为 10%时，所得片芯的硬度较用量为 1%和 5%时的制品硬，突释现象不明显，后期释放较慢。试验中观察到，随着卡波姆用量增加，片剂膨胀、体积增大，但由于吸水增重较多，改变了片剂片重，起漂时间延迟。综合考虑选择 1%～10%为星点设计的考察范围。

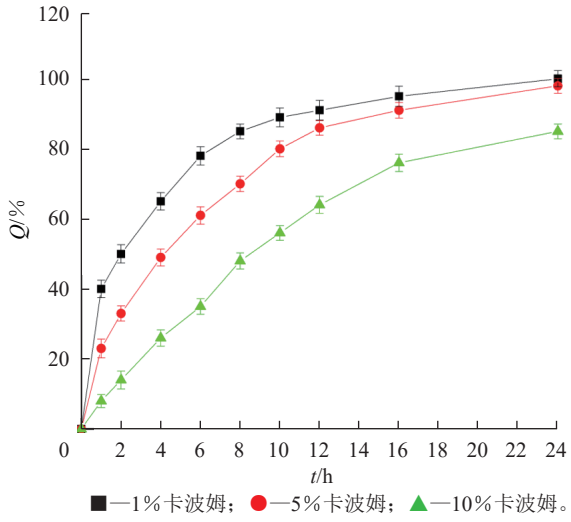


图 4　卡波姆用量对释放行为的影响（*n*=6）

Fig.4　Effect of Carbomer Amount on Release Profiles (*n*=6)

2.4.4　交联聚维酮用量的考察

交联聚维酮作为一种超级崩解剂，具有良好的化学惰性及物理性质，流动性较好，适于粉末直压工艺，能保证物料具有良好的混合均匀性，吸水后迅速膨胀使活性成分释放[7]。本项考察其不同用量（30%、34%、38%）对释放效果的影响。其余辅料用量同“**2.3.1**”项。每个处方平行测定 6 片，测定其释放度，记录漂浮情况，结果如图 5 和表 3 所示。

结果显示，交联聚维酮的用量对前期药物释放的影响较大；用量增大时，药物释放加快，但用量为 34%和 38%的制品释放行为差异不明显。同时，交联聚维酮吸水后膨胀，减小了片剂密度，因此随着用量增加，起漂时间明显缩短。综合考虑选择

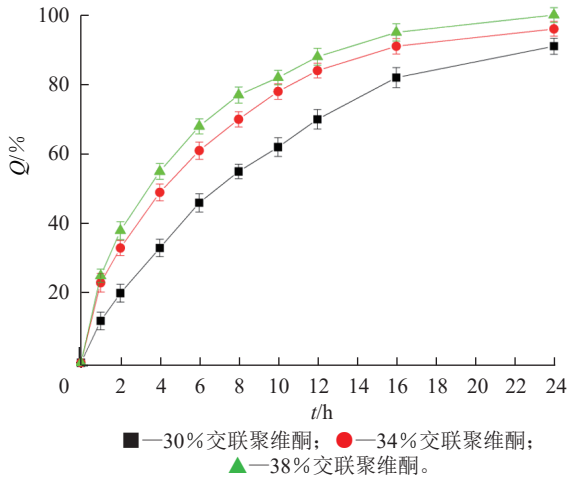


图 5　交联聚维酮用量对释放行为的影响（n=6）

Fig.5　Effect of Crospovidone Amount on Release Profiles (n=6)

30%～ 38 %为星点设计的考察范围。

2.5　星点设计优化处方

2.5.1　试验设计

在前期预试验和单因素考察中，观察到处方中 Kollidon SR、聚氧乙烯、卡波姆量和交联聚维酮用量对 **1** 的释放行为影响较大，且四者之间的比例对释放有一定影响。因此，采用星点设计，设计了四因素五水平的试验方案。考察因素分别为 Kollidon SR 用量（X_1）、聚氧乙烯用量（X_2）、卡波姆用量（X_3）和交联聚维酮用量（X_4）。各因素的极值为上述单因素试验结果所提示的最大值和最小值，各因素及水平如表 4 所示。以 1、4、24 h 的 Q 值（Y_1、Y_2、Y_3）为因变量，各时间点的目标 Q 值如表 2 所示。试验设计与考察结果如表 5 所示。

表 4　考察因素及水平

Tab.4　Investigation Factors and Levels

水平	X_1/%	X_2/%	X_3/%	X_4/%
－2	12	10	1.00	30
－1	16	15	3.25	32
0	20	20	5.50	34
1	24	25	7.75	36
2	28	30	10.00	38

2.5.2　模型拟合

分别用 Design Expert 8.0.6 软件的线性和二次多项式模型[8—10]对试验数据进行拟合，结果显示，二次多项式拟合模型的 r^2 值远大于线性拟合模型；按具有显著性（P<0.05）、r^2 最大的原则，优选出最佳拟合方程，t 检验在 P<0.02 水平上精简，得到以下拟合方程。

$$Y_1=20.62-2.45X_1-0.53X_2+1.50X_3+1.99X_4-0.69X_1X_2+1.15X_1X_3+2.09X_2X_3+0.12X_2X_4+0.12X_3X_4+1.98X_1^2+3.34X_2^2-0.92X_3^2-30.51X_4^2,\ r^2=0.882\ 3$$

$$Y_2=43.74-1.64X_1-0.95X_2+1.31X_3+1.27X_4-0.62X_1X_2-0.84X_1X_3+0.74X_2X_3+1.79\ X_1^2+2.35X_2^2-X_3^2-3.59\ X_4^2,\ r^2=0.673\ 2$$

$$Y_3=92.32-1.13X_1-1.53X_2-0.33X_3-1.25X_4+3.58X_1X_2+0.88X_1X_4+0.93X_2X_4-0.78X_3X_4-1.78X_1^2+0.68X_2^2+0.52X_3^2,\ r^2=0.794\ 0$$

以上简化后的模型均 P<0.05、r^2>0.6，表明上述模型能较好地预测因素与响应值的关系，具有较

表 5　CCD 试验方案与结果

Tab.5　Design and Results of the CCD Experiment

编号	X_1	X_2	X_3	X_4	Y_1/%	Y_2/%	Y_3/%
1	－1	－1	－1	－1	26.69	41.02	102.00
2	1	－1	－1	－1	21.68	48.08	91.68
3	－1	1	－1	－1	21.72	40.79	90.43
4	1	1	－1	－1	15.27	38.50	86.43
5	－1	－1	1	－1	21.36	45.29	100.25
6	1	－1	1	－1	22.27	42.96	89.20
7	－1	1	1	－1	25.55	41.84	88.19
8	1	1	1	－1	23.43	42.88	93.42
9	－1	－1	－1	1	30.09	45.42	97.00
10	1	－1	－1	1	26.08	52.08	87.68
11	－1	1	－1	1	26.12	44.79	86.03
12	1	1	－1	1	19.67	42.90	96.05
13	－1	－1	1	1	25.76	49.69	96.05
14	1	－1	1	1	26.67	46.06	85.00
15	－1	1	1	1	30.95	45.24	84.79
16	1	1	1	1	27.73	46.28	89.01
17	－2	0	0	0	37.02	59.50	86.00
18	2	0	0	0	20.39	37.03	85.53
19	0	－2	0	0	28.43	49.34	96.13
20	0	2	0	0	39.88	51.68	95.08
21	0	0	－2	0	12.18	30.88	94.09
22	0	0	2	0	22.00	43.28	95.86
23	0	0	0	－2	15.58	26.89	96.00
24	0	0	0	2	21.89	26.56	91.00
25	0	0	0	0	20.97	42.13	92.11
26	0	0	0	0	20.67	43.84	91.63
27	0	0	0	0	19.97	48.67	94.75
28	0	0	0	0	21.25	40.65	87.68
29	0	0	0	0	20.32	44.78	93.78
30	0	0	0	0	20.55	42.39	92.78

高的可信度。

2.5.3 响应面法优化

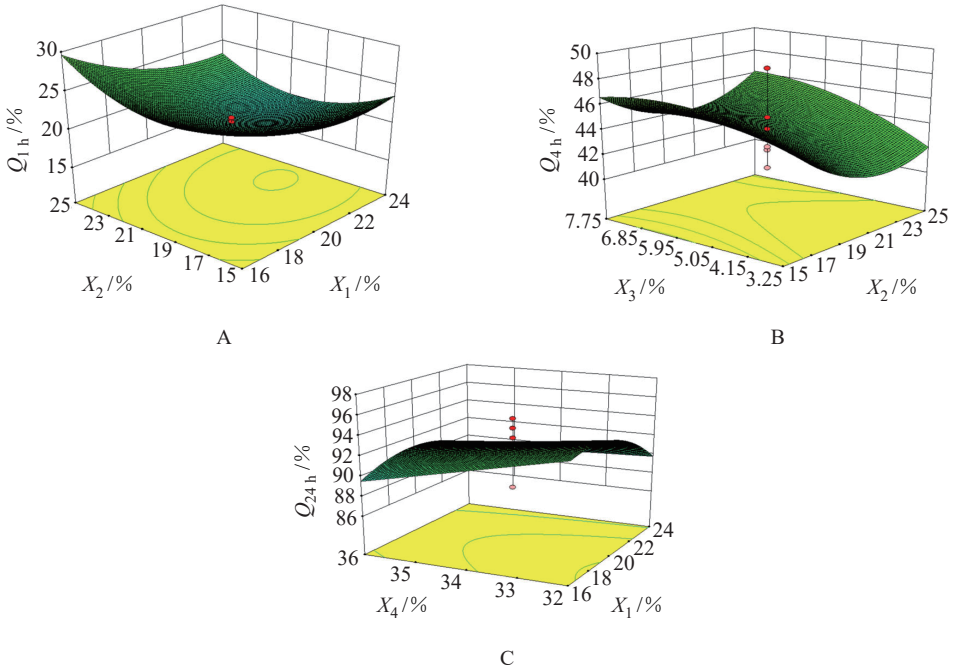
运用 Design Expert 8.0.6 软件，绘制各因素对响应的三维响应面图，结果如图 6 所示。

2.5.4 处方优化的验证

通过 Design Expert 8.0.6 软件拟合及预测，从响应面或重叠等高线图上筛选最优响应域，通过非线性模型拟合并筛选出优化制剂处方。综合考虑，优化制剂处方为：Kollidon SR 19.25%、聚氧乙烯 15.50%、卡波姆 3.25%、交联聚维酮 31.50%、硬脂酸镁 0.5%。按照优化制剂处方制备了 3 批胃滞留缓释片，每批 100 片。取 6 片，进行处方验证。1、4、24 h 时的实测 Q 值分别为 (17.12±0.69) %、(43.73±1.49) %、(97.19±1.34) %（n=6），预测 Q 值分别为 15.82.%、41.03%、91.27%，结果表明优化处方的释放度符合设计要求，且模型预测性良好。验证产品的起漂时间为 (30.83±0.90) s，持续漂浮时间大于 (10.17±0.69) h，也满足设计起漂时间小于 1 min、持续漂浮时间至少 8 h 的要求，且重复性良好。

3 讨论

本试验基于 QBD 理念，确定了自制 **1** 胃滞留缓释片的关键物料属性。处方中辅料用量对片剂漂浮行为和药物释放行为的影响大，因此本试验采用单因素试验和星点设计 - 响应面法优化了处方中 Kollion SR、聚氧乙烯、卡波姆、交联聚维酮的用量，并照优化处方进行验证，所得实测 Q 值与预测 Q 值基本一致，提示建立的模型具有可靠性。照优化处方制得的 **1** 胃滞留缓释片还具有良好的漂浮性能，起漂时间和持续漂浮时间符合设计要求。为保证产品质量，测定了上述 4 种辅料在优化用量 ±2% 的范围内波动时所得制品的释放行为，结果显示片剂的释放行为基本不受影响。在此基础上，对产品的相关因素进行再次风险评估，结果表明通过确定的辅料用量能良好地控制自制 **1** 胃滞留缓释片中药物的释放速度，释放曲线与参比制剂基本一致，风险为低。



A—X_1 和 X_2 对 Y_1 的影响；B—X_2 和 X_3 对 Y_2 的影响；C—X_1 和 X_4 对 Y_3 的影响。

图 6 各考察因素对累积释放率影响的三维响应面图

Fig.6 Three-dimensional Response Surface Plots Showing the Influence of the Investigation Variables on Cumulative Release Rate

参考文献：

[1] COLLINS P C. Chemical engineering and the culmination of quality by design in pharmaceuticals [J]. *AIChE J*, 2018, **64**(5): 1502-1510.

[2] 霍华德·诺曼·波克皮尔德, 周云华, 史蒂文·戴茨桑蒂亚高, 等. 含普瑞巴林、基质形成剂和溶胀剂并适于每日口服一次的固体药物组合物: 中国, 101330907A [P]. 2008-12-24.

[3] SONG S H, CHAE B R, SOHN S I, *et al*. Formulation of controlled-release pelubiprofen tablet using Kollidon® SR [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(2): 864-875.

[4] 王秀丽, 袁瑞娟, 高叶丽, 等. 6种骨架材料对维拉帕米的缓释效果研究[J]. 中国药房, 2014, **25**(37): 3481-3483.

[5] 林秉谦, 曹博超, 张晓明, 等. 星点设计-效应面法优化格列吡嗪渗透泵型缓释片处方[J]. 中国药学杂志, 2014, **49**(9): 753-758.

[6] 陈建海, 李宝红, 赵志玲. 缓释片剂中几种药剂新辅料的应用[J]. 解放军药学学报, 2001, **17**(4): 207-210.

[7] 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]. 中国药学杂志, 2015, **50**(24): 2135-2138.

[8] 段颐珊, 李雪怡, 张桂芝. 星点设计-效应面法优化盐酸罗沙替丁醋酸酯胃漂浮缓释片制剂处方[J]. 医药导报, 2019, **38**(11): 1470-1474.

[9] 白明勇, 周　钥, 姜雪冰, 等. 基于星点设计-效应面法优化的紫薯花青素胃漂浮缓释片的制备及评价标准[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2020, **41**(3): 228-234.

[10] 邰　航, 刘晓娟. 盐酸黄酮哌酯缓释片的研制[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, **35**(8): 601-606.