

甲磺酸二氢麦角碱缓释片的制备与体外释放特性研究

徐焱*,张霄翔#,李张成(合肥工业大学生物化工系,合肥 230009)

中图分类号 R943.41;R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1393-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.30

摘要 目的:制备甲磺酸二氢麦角碱缓释片,研究其体外释放特性。方法:以羟丙甲基纤维素(HPMC-K4M)为骨架材料,采用湿法制粒制备甲磺酸二氢麦角碱缓释片。以释放速率、累积释放度为指标,以载药材料(HPMC-K4M)、填充剂(乳糖、磷酸氢钙)和微环境pH调节剂(酒石酸)的用量为因素,采用单因素试验和正交试验对甲磺酸二氢麦角碱缓释片处方进行优化并验证;采用《中国药典》释放度测定方法比较进口和最优化处方所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片的体外释放特性。结果:最优处方为甲磺酸二氢麦角碱2.5 mg,HPMC-K4M 40 mg,乳糖70 mg,磷酸氢钙80 mg,酒石酸40 mg;所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片可体外持续释药12 h以上,12 h累积释放度为97.1%,与进口片剂比较累积释放度无明显变化,体外释药行为符合Higuchi方程。结论:成功制得具有缓释作用的甲磺酸二氢麦角碱缓释片。

关键词 甲磺酸二氢麦角碱;缓释片;正交试验;处方;释放特性

Study on Preparation and *in vitro* Release Characteristics of Ergoloid Mesylate Sustained-release Tablets

XU Yan, ZHANG Xiao-xiang, LI Zhang-cheng (Dept. of Biochemical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Ergoloid mesylate sustained-release tablets and study their *in vitro* release characteristics. METHODS: Wet granulation method was adopted to prepare Ergoloid mesylate sustained-release tablets with hydroxypropylmethylcellulose K4M (HPMC-K4M) as the matrix. Single factor test and orthogonal test were performed to optimize the formulation with release rate and accumulative drug release rate as the index and the amount of the carrier (HPMC-K4M), filler (lactose, dibasic calcium phosphate) and microenvironmental pH-modifier (tartaric acid) as factors, and it was verified. Release determination method as specified in the *Chinese Pharmacopoeia* was employed to compare the *in vitro* characteristics between the Ergoloid mesylate sustained-release tablets imported and those prepared on the basis of optimal formulation. RESULTS: The optimal formulation was as follows as ergoloid mesylate of 2.5 mg, HPMC-K4M of 40 mg, lactose of 70 mg, dibasic calcium phosphate of 80 mg, tartaric acid of 40 mg. For the Ergoloid mesylate sustained-release tablets prepared, the drug could be released *in vitro* for over 12 h, during which the accumulative drug release rate reached 97.1%, without any obvious difference from that of the imported tablets. The *in vitro* drug release of the tablets prepared was in conformity with Higuchi equation. CONCLUSIONS: The Ergoloid mesylate sustained-release tablets have been prepared successfully.

KEYWORDS Ergoloid mesylate; Sustained-release tablets; Orthogonal test; Formulation; Release characteristics

甲磺酸二氢麦角碱作为治疗脑、外周血管病的药物,其主要药理作用为降低血管阻力,增加脑组织的血流供应和对氧的利用,改善微循环^[1]。大量临床研究表明,甲磺酸二氢麦角碱对于治疗血管性认知功能障碍、脑梗死及用于脑梗死后脑功能的恢复、偏头疼、眩晕症等具有显著的疗效^[2-4]。国内进口上市的甲磺酸二氢麦角碱口服制剂主要为缓释制剂,临床需求较大,为满足医疗及患者需求,有必要自主研发生产此类缓释片。目前,只见陈修毅等^[5]以卡波姆为载药材料制备甲磺酸二氢麦角碱缓释片的文献报道。笔者将以黏度较小的羟丙甲基纤维素(HPMC-K4M)为载药材料,同时加入磷酸氢钙制备甲磺酸二氢麦角碱缓释片,可提高药物12 h累积释放度,降低不同释放介质对释放度的影响,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

* 硕士研究生。研究方向:药物制剂。E-mail: 15695659852@163.com

通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:药物制剂。E-mail: zhangxiaoxiang_cn@163.com

ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津大学精密仪器厂);TDP型单冲压机(上海天和制药机械厂);6010型紫外-可见分光光度计(安捷伦科技上海分析仪器有限公司);SE2020型电子天平(梅特勒-托利多常州衡器有限公司)。

1.2 药品与试剂

甲磺酸二氢麦角碱原料药(捷克IVAX制药有限公司,批号:12705XM104,纯度:99.9%);甲磺酸二氢麦角碱缓释片(意大利宝利化大药厂,商品名:依舒佳林,批号:5006P,规格:每片2.5 mg);HPMC-K4M(英国卡乐康公司);乳糖(上海试剂二厂);磷酸氢钙、微粉硅胶、硬脂酸镁(中国医药集团上海化学试剂公司)。

2 方法与结果

2.1 甲磺酸二氢麦角碱缓释片的制备

称取处方量的甲磺酸二氢麦角碱原料药和酒石酸,加入适量85%乙醇,搅拌至溶解;取处方中各辅料(HPMC-K4M、乳糖、磷酸氢钙),用打粉机粉碎混合均匀,过80目筛,细粉加入上述溶液中,搅匀,用18目尼龙筛网制粒,于(45±5)℃下干燥,室温放冷,16目筛整粒。另取硬脂酸镁和微粉硅胶混合,

过80目筛,再加入到上述干颗粒中混匀,异形冲模4~6 kg 压力压片。

2.2 分析方法的建立

2.2.1 测定波长的选择 取甲磺酸二氢麦角碱原料药2.5 mg,置于200 ml量瓶中,加适量盐酸溶液(6→1 000,下同)超声溶解,用盐酸溶液定容,滤过,取滤液;同时制备辅料溶液,在200~400 nm波长范围内进行扫描。结果表明,甲磺酸二氢麦角碱在220 nm波长处有最大吸收,且辅料在此处无吸收,故选择220 nm为检测波长。紫外吸收光谱图见图1。

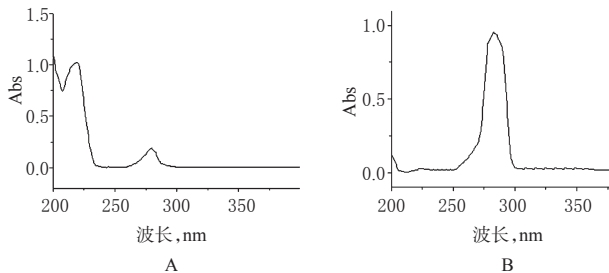


图1 紫外吸收光谱图

A.主药;B.辅料

Fig 1 UV absorption spectrogram

A. main drug; B. excipients

2.2.2 标准曲线的制备 取甲磺酸二氢麦角碱原料药3.01 mg,置于200 ml量瓶中,加盐酸溶液适量,超声溶解,定容。精密量取1、2、3、4、6、8、10 ml,分别置于10 ml量瓶中,用盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,于220 nm波长处测定吸光度(A)。以A为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标进行线性回归分析,得回归方程为 $A=0.0481c+0.0156$ ($r=0.9998, n=6$)。结果表明,甲磺酸二氢麦角碱检测质量浓度的线性范围为1.5~15 mg/L。

2.2.3 回收率试验 精密称取甲磺酸二氢麦角碱原料药及相应处方量的辅料制备成甲磺酸二氢麦角碱质量浓度分别为12、10.8 mg/L的样品溶液,于220 nm波长处测定A,计算平均回收率。结果平均回收率为98.5%,RSD=1.79%($n=3$)。

2.2.4 稳定性试验 精密称取样品细粉适量,置于25 ml量瓶中,加适量盐酸溶液,恒温水浴加热,振荡使甲磺酸二氢麦角碱溶解,定容,滤过。将滤液在室温下放置,分别在0、1、2、4、6、8、10、12 h取样测定A。结果样品在盐酸溶液中12 h内的A变化较小,RSD=0.82%($n=6$),表明样品基本稳定。

2.3 释放度试验

取样品,参照释放度测定法[2010年版《中国药典》(二部)附录XD第一法]采用溶出度测定法第一法装置,以盐酸1 000 ml为释放介质,转速为100 r/min,依法操作。经1、2、4、6、8、10、12 h时,分别取8 ml滤液,同时在操作容器中补充同温同体积的释放介质,参照分光光度法[2010年版《中国药典》(二部)附录IV A]测定,在220 nm波长处分别测定A,计算不同时间的释放度^[6]。另精密称取甲磺酸二氢麦角碱原料药10 mg,置于200 ml量瓶中,加水40 ml振荡使分散,加适量乙腈溶解,制备成质量浓度为50 mg/L的标准溶液;精密量取标准溶液5 ml,置于50 ml量瓶中,用盐酸稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。同法测定,以外标法计算累积释放度。

2.4 HPMC-K4M用量对释放速率的影响

在其他辅料及用量均固定不变的条件下,调整HPMC-K4M用量为5%、10%、15%、20%,制备甲磺酸二氢麦角碱缓

释片并测定其累积释放度,考察HPMC-K4M对缓释片释放速率的影响。结果表明,随着HPMC-K4M用量的增加,缓释片的释放速率明显下降;但当HPMC-K4M用量达到或超过片质量的15%时,释放速率无明显变化,所以本研究中HPMC-K4M的用量宜为总片质量的15%左右。不同用量HPMC-K4M所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片的体外释放曲线见图2。

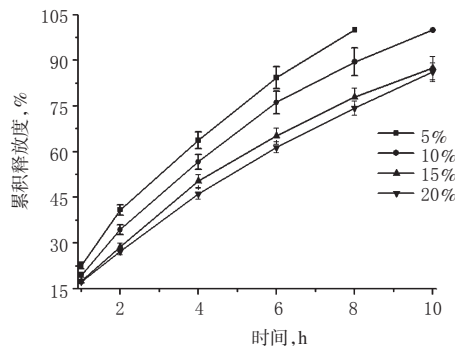


图2 不同用量HPMC-K4M所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片的体外释放曲线

Fig 2 *in vitro* dissolution curves of Ergoloid mesylate sustained-release tablets prepared with HPMC-K4M varying in amount

2.5 填充剂对释放速率的影响

根据预试验结果,确定乳糖为填充剂之一,另选择常用辅料磷酸氢钙、碳酸氢钠、淀粉,用量为片质量的30%,其余辅料不变,分别制备甲磺酸二氢麦角碱缓释片并测定其累积释放度。结果表明,磷酸氢钙和淀粉分别与乳糖混合使用时可对甲磺酸二氢麦角碱起到一定的缓释作用;其中加磷酸氢钙的缓释片释放速率平稳,且10 h累积释放度略高于加淀粉的缓释片,故选用磷酸氢钙为另一填充剂。不同填充剂所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片的体外释放曲线见图3。

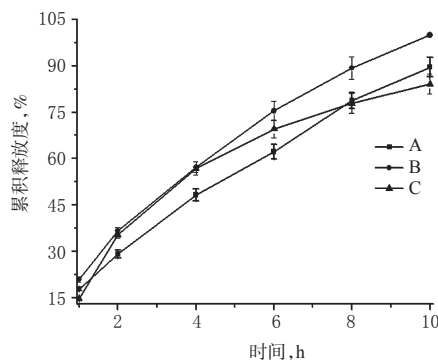


图3 不同填充剂所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片的体外释放曲线

A.磷酸氢钙;B.碳酸氢钠;C.淀粉

Fig 3 *in vitro* dissolution curves of Ergoloid mesylate sustained-release tablets prepared with different fillers

A. dibasic calcium phosphate; B. sodium bicarbonate; C. starch

2.6 微环境pH调节剂对释放速率的影响

甲磺酸二氢麦角碱药物呈弱酸性,其溶解度具有pH依赖性。因此,口服后容易受到人体胃肠道不同部位消化液酸碱性的影响,导致吸收不充分,进而影响生物利用度。为了实现缓释片非依赖性释放,笔者在缓释片中加入了微环境pH调节

剂^[7]。在制备甲磺酸二氢麦角碱缓释片时分别加入了pH调节剂柠檬酸、苹果酸和酒石酸,考察不同pH调节剂对缓释片释放速率的影响。结果表明,3种pH调节剂都具有较好的缓释调控作用,但酒石酸稍优于柠檬酸和苹果酸,故选择酒石酸作为甲磺酸二氢麦角碱缓释片微环境的pH调节剂。不同pH调节剂所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片的体外释放曲线见图4。

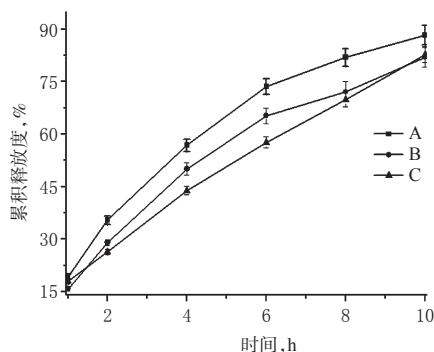


图4 不同pH调节剂所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片的体外释放曲线

A. 柠檬酸; B. 苹果酸; C. 酒石酸

Fig 4 *in vitro* dissolution curves of Ergoloid mesylate sustained-release tablets prepared with different pH-modifiers

A. citric acid; B. malic acid; C. tartaric acid

2.7 处方设计与优化

根据前期研究,笔者选择HPMC-K4M用量(A, mg)、乳糖用量(B, mg)、磷酸氢钙用量(C, mg)和酒石酸用量(D, mg)作为因素,以累积释放度为指标,选择正交试验 $L_9(3^4)$ 表对甲磺酸二氢麦角碱缓释片的处方进行优化^[8]。依据2010年版《中国药典》缓释、控释制剂指导原则^[9],结合参比制剂(依舒佳林)的体外释放情况,确定3个时间点的释放标准:2 h、6 h、12 h的累积释放度(Q)分别为25%、60%、90%。本文中各时间点的权重定为1。评分值(K)的计算公式为: $K = (|Q_{2h} - 25\%| + |Q_{6h} - 60\%| + |Q_{12h} - 90\%|) \times 100$ 。K值最低者为最优,表明样品释放量与标准最接近。因素与水平见表1;正交试验结果与极差分析见表2;正交试验结果方差分析见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A, mg	B, mg	C, mg	D, mg
1	20	60	60	20
2	30	70	70	30
3	40	80	80	40

由表2、表3可知,对于药物缓释性的影响效果依次为A>B>C>D,最优处方为 $A_3B_2C_3D_3$,即甲磺酸二氢麦角碱为2.5 mg,HPMC-K4M为40 mg,乳糖为70 mg,磷酸氢钙为80 mg,酒石酸为40 mg。

2.8 验证试验

按照最优处方制备3批甲磺酸二氢麦角碱缓释片,参照“2.3”项下方法测定释放度,绘制曲线。结果2、6、12 h的累积释放度分别为26.7%、66.4%、97.1%,表明该缓释片释放较完全,释放曲线见图5。

2.9 自制与进口制剂的累积释放度比较

表2 正交试验结果与极差分析

Tab 2 Results of orthogonal test and range analysis

编号	A, mg	B, mg	C, mg	D, mg	$Q_{2h}, \%$	$Q_{6h}, \%$	$Q_{12h}, \%$	K
1	1	1	1	1	11.7	38.4	68.3	56.6
2	1	2	2	2	36.5	80.1	100	41.6
3	1	3	3	3	39.1	81.3	100	45.4
4	2	1	2	3	30.2	68.7	100	23.9
5	2	2	3	1	27.5	67.2	96.4	16.1
6	2	3	1	2	13.6	47.4	81.0	33.0
7	3	1	3	2	17.5	52.3	81.2	24.0
8	3	2	1	3	20.3	55.8	79.3	19.6
9	3	3	2	1	15.9	54.6	78.7	25.8
K_1	47.9	34.8	36.4	32.8				
K_2	24.3	25.7	30.4	32.9				
K_3	23.1	34.7	28.5	29.6				
R	24.8	9.1	7.9	3.3				

表3 正交试验结果方差分析

Tab 3 Variance analysis of orthogonal test results

变异来源	离均差平方和	自由度	方差	F	P
A	1173.44	2	586.72	68.86	<0.01
B	144.77	2	72.39	8.50	<0.05
C	102.02	2	51.01	5.99	>0.05
D	21.14	2	10.57	1.24	>0.05
误差	17.04	2	8.52		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

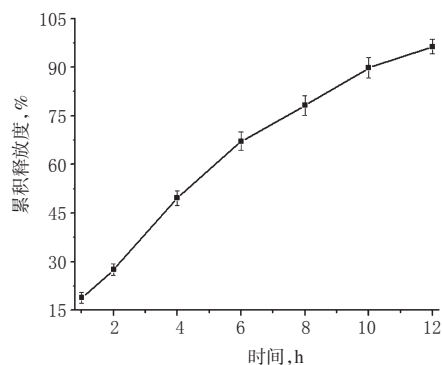


图5 甲磺酸二氢麦角缓释片的释放曲线

Fig 5 *in vitro* dissolution curve of Ergoloid mesylate sustained-release tablets

因甲磺酸二氢麦角碱原料药在水中微溶,显弱酸性,在不同pH下溶解度有差异,故分别在不同pH释放介质(盐酸溶液、蒸馏水、磷酸盐缓冲液)中比较最优处方所制甲磺酸二氢麦角碱缓释片和进口甲磺酸二氢麦角碱缓释片(依舒佳林)的累积释放度,结果见表4。

由表4结果表明,最优处方所制备的甲磺酸二氢麦角碱缓释片在盐酸溶液、蒸馏水和磷酸盐缓冲液中的释放行为有一定差异,但与依舒佳林在相同介质中的累积释放度比较相似(因子 f_2)均超过50,表明两者的体外释放行为相似,符合预期的试验目标。

2.10 释药机制研究

根据零级模型、一级模型、Higuchi模型、Peppas模型对最优处方制备的甲磺酸二氢麦角碱缓释片12 h内的累积释放度进行拟合,回归方程见表5(表中“ M_t ”表示t时间的累积释放度,“ M_∞ ”表示 ∞ 时间的累积释放度,“t”表示释放时间)。

表4 甲磺酸二氢麦角碱在不同释放介质中的释放度比较

Tab 4 Comparison of ergoloid mesylate releases in different dissolution media

释放介质	样品	不同时间点累积释放度, %						f_1	
		1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h		12 h
盐酸溶液	自制品	19	28	50	67	78	90	97	88
	进口品	19	30	46	64	73	86	95	
蒸馏水	自制品	10	18	25	32	54	65	74	60
	进口品	5	12	23	27	42	59	73	
磷酸盐缓冲液	自制品	25	53	63	82	94	86	79	69
	进口品	27	56	71	85	96	90	82	

表5 甲磺酸二氢麦角缓释片的释药模型拟合结果

Tab 5 Drug release model fitting of Ergoloid mesylate sustained-release tablets

释药模型	拟合方程	r
零级方程	$y=0.063 9x+0.191 7(y=M_t/M_\infty, x=t)$	0.976 6
一级方程	$y=-0.180 6x+0.019 8[y=\ln(1-M_t/M_\infty), x=t]$	0.991 9
Higuchi 方程	$y=0.294 2x-0.101 6(y=M_t/M_\infty, x=t^{1/2})$	0.996 9
Peppas 方程	$y=0.882 3x-0.939 3[y=\lg(M_t/M_\infty), x=\lg t]$	0.995 7

由表5结果显示,自制缓释片的体外释药过程符合Higuchi方程,达到了理想的缓释曲线^[9]。Peppas方程可对骨架片药物释放规律及药物释放机制作出判断。表5中Peppas方程拟合数据显示,表征释放机制的特征参数 n (公式中 x 前数字)为0.882 3,介于0.45~0.89之间,表明自制缓释片的释药机制为药物扩散和溶蚀共同作用^[10]。

用扫描电子显微镜(SEM)进一步观察自制缓释片的释药过程,结果见图6。

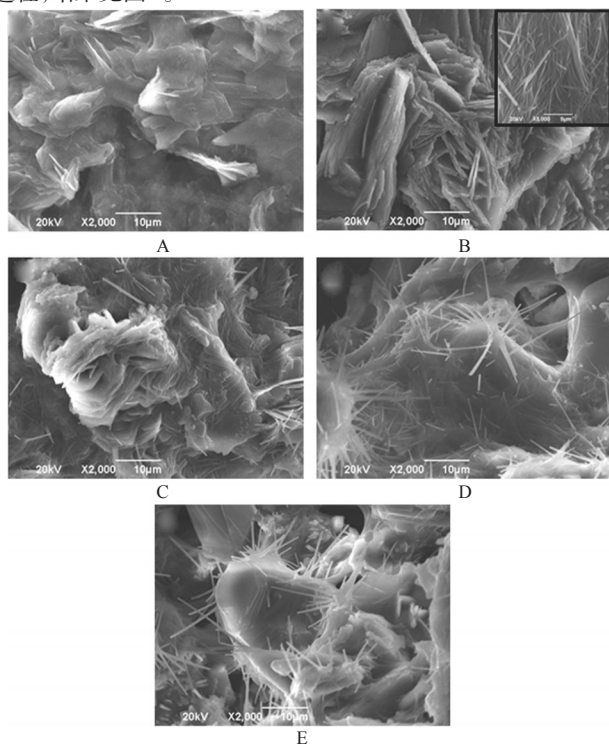


图6 释放不同时间后甲磺酸二氢麦角缓释片的SEM图

A.0 h; B.2 h; C.4 h; D.6 h; E.8 h

Fig 6 SEM images of Ergoloid mesylate sustained-release tablets after releases for different time

A.0 h; B.2 h; C.4 h; D.6 h; E.8 h

如图6A所示,自制缓释片表面平整。经过2 h溶出,由于表层可溶性物质的溶解以及药物的扩散释放,缓释片表面出现大量的缝隙(图6B),高倍SEM(图6B中插图)显示出缓释片表面存在大量纤维状物质构成的凝胶层。随着溶出时间的增长,缓释片表面发生溶蚀,变得凹凸不平(图6C)。当释药达到6 h,缓释片内部因溶蚀开始出现孔洞(图6D)。释药进行到8 h时,凝胶骨架崩塌成碎块(图6E),随后则完全溶蚀于释放介质之中。这一过程对药物释放非常有利,使得药物得以较完全地释放。

3 讨论

在溶解度较小的甲磺酸二氢麦角碱的控释过程中,HPMC-K4M、乳糖与磷酸氢钙共同作用形成的凝胶骨架起到了关键作用。当HPMC-K4M骨架片与水接触后,水分子通过骨架的微孔进入骨架内部,骨架内的HPMC-K4M水化形成凝胶;磷酸氢钙由于其自身的水不溶性,阻止了水分子快速的进入到凝胶中,起到了缓释作用。随着在释放介质中溶胀时间的延长,凝胶骨架慢慢丧失黏结力,逐渐被溶蚀,通透性增强,内部药物得以持续稳定地扩散释放,达到了缓释目的。同时,参考文献报道^[5],在制剂过程中将亲水性的酒石酸包裹在药物周围,酒石酸溶解形成局部酸性环境,使药物被润湿并加速溶解。所以药物在缓冲液中的释放行为得以较好改善,释放行为与进口市售品非常相似。

综上,自制缓释片的处方成本较低、工艺简单、质量可控,便于实现工业化生产。

参考文献

- [1] Shrewsbury SB, Stonerook M, Okikawa JK. Intrapulmonary and intravenous administrations of dihydroergotamine mesylate have similar cardiovascular effects in the conscious dog[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(6): 1 254.
- [2] 方瑜, 向柏, 潘振华, 等. 可分剂量甲磺酸二氢麦角碱缓释微囊片的制备及体外释放机制的研究[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(3): 231.
- [3] 王瑛, 翁中芳, 邓钰蕾, 等. 培磊能对血管性认知功能障碍的疗效及安全性研究[J]. *现代神经疾病杂志*, 2013, 3(6): 335.
- [4] 张青. 甲磺酸二氢麦角碱对急性脑梗死患者血液流变学的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2008, 16(3): 168.
- [5] 陈修毅, 石海英, 赵爱丽. 甲磺酸二氢麦角碱缓释片的制备和体外评价[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(12): 1 444.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录201.
- [7] 白雪茜, 杨长青, 杨美燕. 微环境pH调控技术在固体分散体中的应用[J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(20): 1 957.
- [8] 杜丽月, 崔燕兵, 郭留城. 鬼针草总黄酮缓释片处方工艺优选[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(14): 67.
- [9] 李庆国, 关世侠, 郭慧珍. 水飞蓟素缓释片的制备及体外释药机制研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(19): 1 770.
- [10] 梁金英, 卢光洲, 赵繁荣, 等. 尼美舒利缓释片处方优化研究[J]. *中国药房*, 2011, 22(9): 823.

(收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2014-12-12)

(编辑: 邹丽娟)