

【评价方法学】

磷酸川芎嗪 pH 调控长时微孔渗透泵控释片的制备

沈惠芬, 郑艾妮, 余诺君, 高崇凯*

广东药科大学 药学院, 广东 广州 510006

摘要: 目的 制备 24 h 长时释放磷酸川芎嗪微孔渗透泵控释片。方法 根据不同时间累积释放度考察药物体外释放情况; 利用单因素考察和正交试验设计, 筛选出最佳处方。结果 单因素考察找出对 16 h 内体外累积释放度影响较为显著的因素: pH 调节剂(枸橼酸钠、酒石酸钠)用量、聚乙二醇-400 (PEG-400) 用量、柠檬酸三乙酯(TEC) 用量、包衣增重。采用 $L_9(3^4)$ 正交试验的优化实验, 直观分析结果得到最优处方: 按照两个最佳处方进行中试放大试验制备 3 批样品, 其体外累计释放度曲线拟合结果符合零级模型, 拟合度好 ($r=0.995\ 0$), 16 h 累计释放度达 85% 以上。24 h 释放结果批间相似因子 (f_2) 为 84~97, 重现性好。结论 该处方制备工艺简单有效, 所制磷酸川芎嗪微孔渗透泵片在 16 h 内零级释放特征显著, 并可达到 24 h 的长时控释释药。

关键词: 磷酸川芎嗪; 微孔渗透泵控释片; 正交试验; 零级释放

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 07-1342-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.015

Study on long time controlled release of microporous osmotic pump tablets of water soluble drug by pH regulation

SHEN Huifen, ZHENG Aini, YU Nuojun, GAO Chongkai

School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: **Objective** To prepare the microporous osmotic pump controlled release tablets of Tetramethylpyrazine Phosphate for 24 hours. **Methods** The drug release condition in vitro was investigated by the cumulative release in different times; and its optimal prescription was revisited; the optimal prescription was selected by single factor investigation and orthogonal design. **Results** The significant influence factors to the cumulative release within 16 hours were found out by the single factor investigation: pH regulator (sodium citrate, sodium tartrate) dosage, polyethylene glycol-400 (PEG-400), triethyl citrate (TEC) dosage, the coating weight. Three batches of samples were prepared by pilot and amplification test according to the two optimal prescriptions. The results of the cumulative release curve fitting in vitro were in line with the zero-level model, and the fitting degree was good ($r = 0.995\ 0$), the cumulative release rate was over 85% in 16 h. The inter batch similarity factor f_2 was about 84—97 with good reproducibility about 24 h. **Conclusion** The preparation process of this prescription is simple and effective, and the preparation of tetramethylpyrazine phosphate microporous osmotic pump tablets had obvious zero-level release characteristics within 16 h, and can achieve long-term controlled release of drugs for 24 h.

Key words: tetramethylpyrazine phosphate; microporous osmotic pump controlled release tablets; orthogonal design; zero-level release

磷酸川芎嗪(TMPP)是一种新型的钙离子拮抗剂,临床上广泛应用于治疗心脑血管、呼吸、肾病等系统疾病。磷酸川芎嗪半衰期短、吸收迅速、在肝内代谢迅速消除,导致当前的给药途径给患者带来

很大的不便^[1-4],本文通过对磷酸川芎嗪微孔渗透泵片的研制,使药物体外 16 h 释放接近零级动力学过程,血药浓度波动小,并能 24 h 维持药效,提高患者顺应性。由于药物和渗透促进剂的水溶性强,水溶

收稿日期: 2019-01-22

第一作者: 沈惠芬(1992—),女,硕士研究生,主要从事药物制剂新技术的研究。Tel: 13430284377 E-mail: 13430284377@163.com

*通信作者: 高崇凯(1958—),男,教授,研究领域: 药物固体给药制剂系统研究。Tel: 020-39352117 E-mail: godck01@163.com

性药物制备的微孔渗透泵片一般只能维持12 h内的释放,只有通过对于弱碱强酸盐的pH调控,控制盐基和盐的溶解度平衡,才能实现24 h的控释释放^[5-7]。本文为磷酸川芎嗪微孔渗透泵片的工业生产和解决水溶性药物溶解度过大释药速率过快问题的改进提供一定的参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

紫外可见分光光度计(UV1800,日本岛津公司),ZRS-8G智能药物溶出仪(天津天大天发科技有限公司),DP30A单冲式压片机(北京国药龙立科技有限公司),高效包衣机(IV型,深圳市信宜特科技)。

1.2 试剂与试药

磷酸川芎嗪(TMPP,韶关利民制药厂,批号20160121),醋酸纤维素(CA,美国伊士曼化工有限公司,批号AC-01853NF),乳糖(Shanghai Good Food,批号8516081214),枸橼酸钠、酒石酸钠(天津福晨化学试剂厂),聚维酮k30(PVP k30,德国巴斯夫,批号G13446PTO)、聚乙二醇-400(PEG-400,天津大茂化学试剂厂)、柠檬酸三乙酯(TEC,上海阿拉丁试剂)、丙酮、异丙醇(天津大茂化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 磷酸川芎嗪溶解度的测定

配制一系列pH溶液分别取去离子水和各种pH值的溶液10 mL,分别置于25 mL具塞玻璃试管中,加入过量磷酸川芎嗪原料药,配制成磷酸川芎嗪的过饱和溶液。分别在25℃、37℃下恒温水浴,100 r/min振荡24 h,保温过滤,取续滤液适当以相应介质稀释适当浓度后,在295 nm处测定吸收度,参照制备标准曲线,计算磷酸川芎嗪的浓度,从而求得磷酸川芎嗪在不同溶剂中的饱和溶解度(C_s)。结果见表1。

由表可知磷酸川芎嗪溶解度随温度升高有增大的趋势,在温度一定条件下,随pH增大有降低趋势,pH7左右溶解度下降极为明显。并可得出磷酸川芎嗪为水溶性药物的结论。

2.2 磷酸川芎嗪酸碱度的测定

取磷酸川芎嗪原料药0.20 g各3份,加水20 mL溶解后,依法测定^[8],测得磷酸川芎嗪溶液的pH值为2.61。

2.3 磷酸川芎嗪微孔渗透泵的制备

将处方量磷酸川芎嗪与辅料(乳糖、枸橼酸钠或酒石酸钠)分别过80目筛后混匀,加入20%PVP

表1 磷酸川芎嗪在不同介质中的溶解度

Table 1 Solubility of LS-TMP in different mediums

介质	pH	$C_s/(g \cdot L^{-1})$	
		25℃	37℃
0.18%水杨酸溶液	2.55	83.83	146.59
0.09%水杨酸溶液	2.72	67.17	144.14
去离子水	7.00	45.69	87.07
4%酒石酸钠溶液	7.18	11.83	46.44
8%酒石酸钠溶液	7.31	5.51	22.06
16%酒石酸钠溶液	7.48	2.10	7.53
20%酒石酸钠溶液	7.63	1.99	5.34
3%枸橼酸钠溶液	7.95	6.62	21.52
5%枸橼酸钠溶液	8.13	3.61	18.84
15%枸橼酸钠溶液	8.16	2.34	6.00
20%枸橼酸钠溶液	8.23	1.61	3.92

k30 95%乙醇溶液适量制成软材,过20目筛制粒,于40℃烘箱干燥,至水分2%左右取出,18目筛整粒,加入硬脂酸镁适量,均匀混合,压片即得片芯。

称取CA用的溶剂(丙酮:异丙醇=8:2)溶解,加入PEG-400和TEC用恒速电动搅拌器混匀,作为包衣液。将片芯(吹净细粉)置包衣锅内,吹入热空气,待片芯温度约为30℃时,进行包衣,包衣液流速为4.5~5.0 mL/min,喷雾压力为0.11~0.13 MPa,片床温度为28~30℃,至片芯外包衣膜的厚度达到预定标准时为止,继续吹入热空气0.5 h,将包衣片于40℃烘箱干燥固化24 h,即得磷酸川芎嗪微孔渗透泵片。

2.4 标准曲线的制备

磷酸川芎嗪对照品经五氧化二磷干燥24 h至恒重,精密称取15 mg,置250 mL量瓶中,加水溶解,稀释至刻度,摇匀,精密吸取0.2、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、4.5 mL,置10 mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,得质量浓度为1.2、3.0、6.0、12.0、18.0、24.0、27.0 $\mu g/mL$ 的系列溶液,分别在295 nm处测定吸光度。以吸光度(A)对质量浓度(ρ)进行回归,得直线方程: $A=0.0272\rho+0.0033$, $r=0.9999$ 。在1.22~27.36 $\mu g/mL$ 吸光度与质量浓度呈良好线性关系。

2.5 体外释放度的测定

取磷酸川芎嗪微孔渗透泵片,照《中国药典》2015年版释放度测定法第二法^[8],以蒸馏水900 mL为释放介质,温度为37.0℃,转速为100 r/min,定时取样10 mL,用0.8 μm 滤头滤过,弃去初滤液,取滤液以水稀释适当倍数后,于295 nm处测定紫外吸光度,代入标准曲线方程计算浓度,并计算累计释放百分率。

2.6 各因素对释药速率的影响

2.6.1 pH调节剂用量的影响 选择弱碱性盐枸橼酸钠或酒石酸钠作为片芯的pH调节剂,通过调节片芯磷酸川芎嗪的水解平衡,从而来改变药物的溶解度。包衣液配方固定,包衣增重固定4%,枸橼酸钠用量对释放度的影响见图1A,酒石酸钠用量对释放度的影响见图1B。结果表明:枸橼酸钠(或酒石酸钠)的用量对药物的释放有明显影响,随着枸橼酸钠(或酒石酸钠)用量的增加,药物的释放速度降低。

2.6.2 致孔剂用量的影响 本文以PEG-400作为致孔剂,考察衣膜内致孔剂的量对药物释放的影响,结果见图2。结果表明,包衣液中致孔剂的用量明显影响药物的释放,随PEG-400用量增加药物累积释放速率明显增大。

2.6.3 增塑剂用量的影响 包衣液中加入增塑剂,可以降低包衣材料的玻璃化转化温度,增加衣膜的韧性。片芯处方以及包衣液中其他组分不变,包衣

增重4%,考察TEC用量对药物释放的影响,结果枸橼酸钠40 mg处方见图3A,酒石酸钠60 mg处方见图3B。结果表明药物随TEC量的增大而释放减慢。

2.6.4 包衣增重的影响 以片芯增重百分比计算衣膜的厚度,包衣增重分别为2%、4%、6%时对枸橼酸钠40 mg处方释放结果见图4A,对酒石酸钠60 mg处方释放结果见图4B。结果表明,衣膜厚度对药物释放的影响明显,且实验中发现包衣过薄,衣膜容易破裂,并且药物释放快,而衣膜太厚造成药物释放过慢出现时滞现象,适合的包衣厚度为3%~5%。

2.7 正交实验优化处方

通过预实验,发现渗透泵释药特性的主要影响因素有片芯中pH调节剂的用量(A,A1枸橼酸钠,A2酒石酸钠),包衣液中致孔剂PEG-400的用量(B)和增塑剂TEC的用量(C)以及包衣膜厚度以包衣增重(D)记,而片芯的硬度、水分、大小等影响

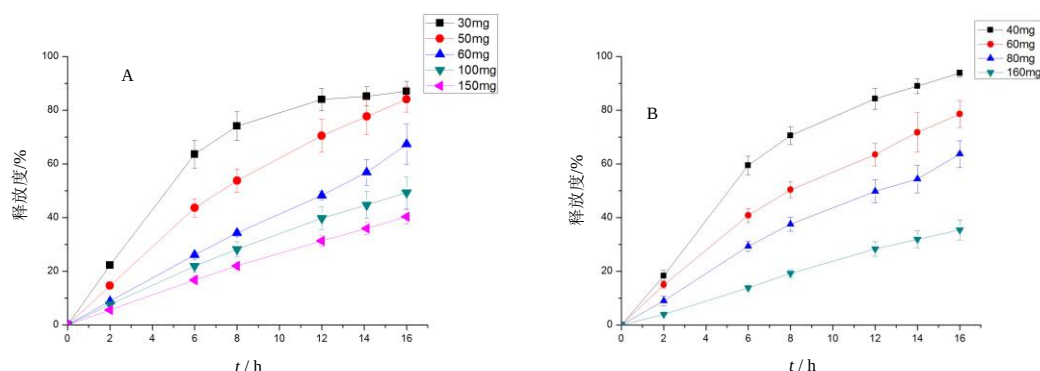
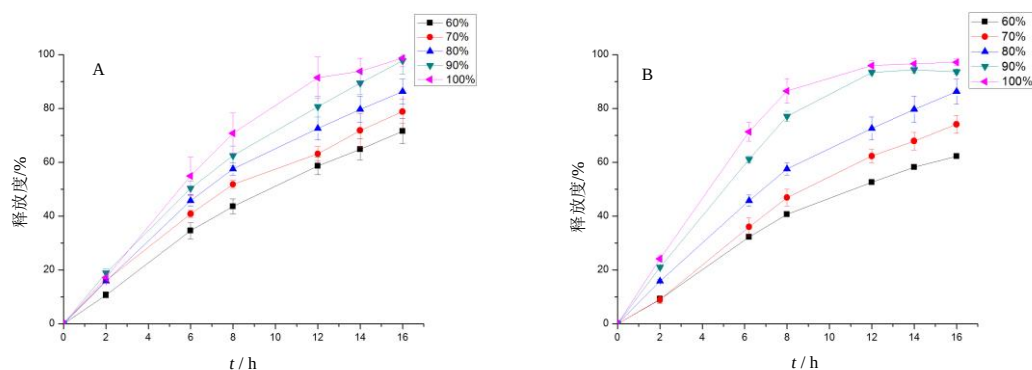


图1 枸橼酸钠的量(A)和酒石酸钠的量(B)对药物释放的影响

Fig.2 Relationship between sodium citrate content and drug releaserate (A), and the relationship between sodium tartrate content and drug releaserate (B)

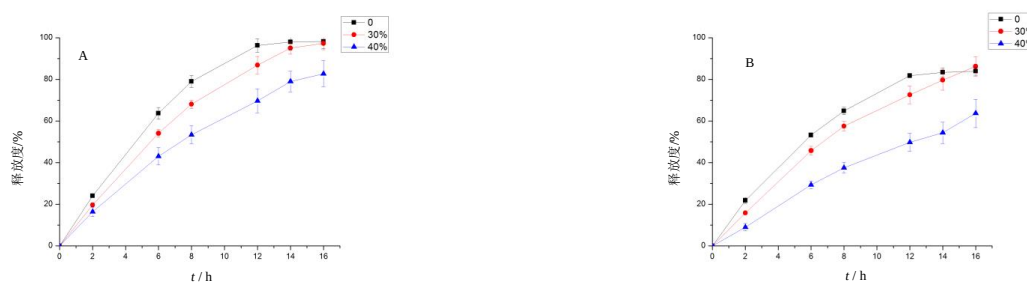


A-枸橼酸钠 40 mg; B-酒石酸钠 60 mg

A-sodium citrate 40 mg; B-sodium tartrate 60 mg

图2 PEG-400对药物释放的影响

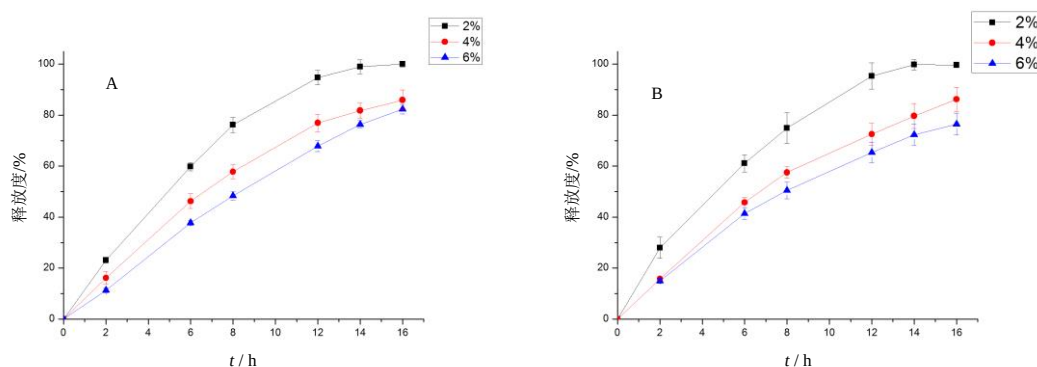
Fig. 2 Relationship between PEG-400 content and drug releaserate



A-枸橼酸钠 40 mg; B-酒石酸钠 60 mg
A-sodium citrate 40 mg; B-sodium tartrate 60 mg

图3 TEC对释放度的影响

Fig.3 Relationship between TEC content and drug release rate



A-枸橼酸钠 40 mg; B-酒石酸钠 60 mg
A-sodium citrate 40 mg; B-sodium tartrate 60 mg

图4 包衣增重对药物释放的影响

Fig. 4 Relationship between membrane thickness and drug release rate

较小,故选取4因素3水平正交试验优化处方,因素水平见表2,正交试验表见表3、4。按照表2进行体外释放试验,采用加权评分法,将上述两个评价指标转化为单一指标释放度的偏差(L)进行考察,16 h的释放度分用(R)表示,权重系数为1,线性回归系数(r)的权重系数为2。对试验结果进行分析。

设定 $L=|R_{2h}-12.5%|\times 100\times 1+|R_{8h}-50%|\times 100\times 1+|R_{16h}-85%|\times 100\times 1+|r-1|\times 100\times 2$

由正交实验直接分析结果,根据极差 R ,以上4个因素对试验结果的影响为枸橼酸钠处方 $A_1>C_2>$

$D_3>B_3$,酒石酸钠处方 $D_1>C_2>B_2>A_2$ 。即处方1:枸橼酸钠用量40 mg,PEG用量90%,TEC用量20%,包衣增重4.5%;处方2:酒石酸用量60 mg,PEG用量80%,TEC用量20%,包衣增重3.5%。得到的最佳处方见表5。处方A(枸橼酸钠40 mg处方)包衣液1 000 mL:CA 30 g;PEG-400 27 mL;TEC 6mL;丙酮774 mL;异丙醇193 mL,增重4.5%。处方B(酒石酸钠60 mg处方)包衣液1 000 mL:CA 30 g;PEG-400 24 mL;TEC 6 mL;丙酮776 mL;异丙醇194 mL,增重3.5%。

2.8 重现性考察及释药曲线拟合

按所得的最优处方A、B,进行中试放大试验(5 000片/批),制备3批两种处方的片芯,并分别以对应的包衣液配方按照最佳处方制备TMPP CPOP3批,依释放度测定方法测定24 h体外释放度。采用美国食品与药品管理局(FDA)推荐使用的相似因子(f_2)法分析其释放度相似性。 f_2 计算公式:

$$f_2=50\times\lg\left[1+\frac{\sum_{i=1}^n(R_{R_i}-R_{N_i})^2}{n}\right]-0.5\times 100]$$

表2 因素水平表

Table 2 Factors and levels in uniform design

水平	因素				
	A/mg		B/%	C/%	D/%
	A1	A2			
1	40	55	70	10	3.5
2	45	60	80	20	4.0
3	50	65	90	30	4.5

表3 枸橼酸钠处方正交试验结果

Table 3 Results of orthogonal experiment in prescription of sodium citrate

实验序号	因素				L
	A1/mg	B/%	C/%	D/%	
1	1	1	1	1	16.30
2	1	2	2	2	26.87
3	1	3	3	3	12.87
4	2	1	2	3	4.80
5	2	2	3	1	37.07
6	2	3	1	2	20.80
7	3	1	3	2	97.08
8	3	2	1	3	77.96
9	3	3	2	1	61.20
K1	18.680	39.393	38.353	38.190	
K2	20.890	47.300	30.957	48.250	
K3	78.747	31.623	49.007	31.877	
R	60.067	15.677	18.050	16.373	
SS	6960.282	368.646	494.007	490.148	

表4 酒石酸钠处方正交试验结果

Table 4 Results of orthogonal experiment in prescription of sodium tartrate

实验序号	因素				L
	A2/mg	B/%	C/%	D/%	
1	1	1	1	1	41.55
2	1	2	2	2	26.87
3	1	3	3	3	45.68
4	2	1	2	3	20.00
5	2	2	3	1	13.75
6	2	3	1	2	72.05
7	3	1	3	2	81.63
8	3	2	1	3	50.19
9	3	3	2	1	41.89
K1	38.033	47.727	54.587	32.397	
K2	35.267	30.270	29.587	60.183	
K3	57.903	53.207	47.020	38.623	
R	22.636	22.937	25.010	27.786	
SS	914.890	860.856	986.827	1275.704	

表5 磷酸川芎嗪微孔渗透泵片片芯处方

Table 5 Core prescription of TMPP microporous osmotic pump tablets

处方A片芯	处方B片芯
磷酸川芎嗪 100 mg	磷酸川芎嗪 100 mg
枸橼酸钠 40 mg	酒石酸钠 60 mg
PVP K30 适量	PVP K30 适量
乳糖 320 mg	乳糖 3010 mg

如果 $50 \leq f_2 \leq 100$, 则表示两制剂的释放度曲线相似。释放度结果见表6, 批间释放度相似性结果见表7, 释放曲线见图5。

以2、6、8、12、16 h释放度结果评价3批制剂的释放度相似性, 结果16 h释放量大于80%, 达到缓释制剂要求, 计算得枸橼酸钠处方 f_2 值为84.30~97.96。酒石酸钠处方 f_2 值为87.39~89.09, 表明两种制剂批间重现性均良好。

表6 24 h释放度结果
Table 6 Release result in 24 h

批号	累计释放度/%							
	2 h	6 h	8 h	12 h	14 h	16 h	20 h	24 h
A	14.71	37.99	48.39	66.38	73.72	83.87	89.62	94.08
B	15.75	40.66	49.71	70.82	78.51	87.87	93.26	96.42

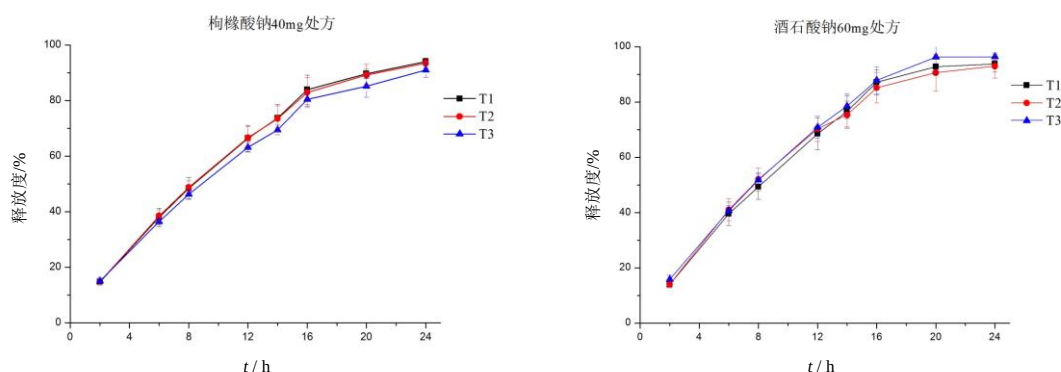


图5 3批制剂释放度结果
Fig. 5 Release results of three batches

表7 批间释放度相似性结果
Table 7 Similarity evaluation of release degree

处方	批间 f_2		
	T1、T2	T1、T3	T2、T3
A	97.96	84.30	85.34
B	87.39	89.09	88.96

表9 体外释放模型拟合结果(制剂B)

Table 9 Results of model fitting analysis(sample B)

模型	拟合方程	r
零级释放	$R = 5.090 5t + 8.011 6$	0.995 2
一级释放	$\ln(100-R) = -0.132 9t + 4.847 0$	0.956 3
Higuchi 方程	$R = 27.959 9t^{0.5} - 26.184 0$	0.993 5

释药曲线拟合:各释放时间点的实测数据分别与零级释药模型、一级释药模型、Higuchi 方程对释放度和时间进行拟合,用 r 判断其拟合程度,可知,TMPP CPOP(制剂A、制剂B两种处方包衣片)的释药曲线以零级释药方程拟合时,拟合度 r 最大,拟合最佳。因此,所制的TMPP CPOP释放速率最接近零级释药模型。体外释放模型拟合结果见表8、表9。

表8 体外释放模型拟合结果(制剂A)

Table 8 Results of model fitting analysis(sample A)

模型	拟合方程	r
零级释放	$R = 5.113 2t + 6.269 6$	0.995 5
一级释放	$\ln(100-R) = -0.128 4t + 4.850 7$	0.950 9
Higuchi 方程	$R = 28.080 6t^{0.5} - 28.066 9$	0.993 6

2.9 影响因素试验

对同一批自制片(供试品A枸橼酸钠40 mg处方,批号20178001;供试品B酒石酸钠60 mg处方,批号20178004),在高温(60℃)、高湿(RH 92.5%±

5%,KNO₃饱和溶液)和光照(4 500 Lx±500 Lx)条件下的稳定性进行考察。于上述条件下放置数天,分别第0、5、10天取样,分别按检测项目方法进行检查。体外释放实验释放曲线结果相似性评价结果见表10,释放度曲线见图6。

表10 释放度相似性评价

Table 10 Similarity evaluation of release degree

时间	f_{2A}			f_{2B}		
	高温	高湿	光照	高温	高湿	光照
第0、5天	68.42	89.74	77.56	71.49	68.82	60.91
第0、10天	51.91	67.95	64.94	65.03	63.82	52.73
第5、10天	62.27	71.18	79.02	87.02	85.41	75.39

结果本品在高温60℃条件下放置,5 d其外观色泽及性状无明显变化,10 d包衣膜稍变硬微发黄,经检测可知在高温条件下含量稍有降低尚符合规定,杂质检查符合规定;25℃、RH 92.5%放置10 d,增重3.5%,含量和杂质检测合格;光照条件下性状

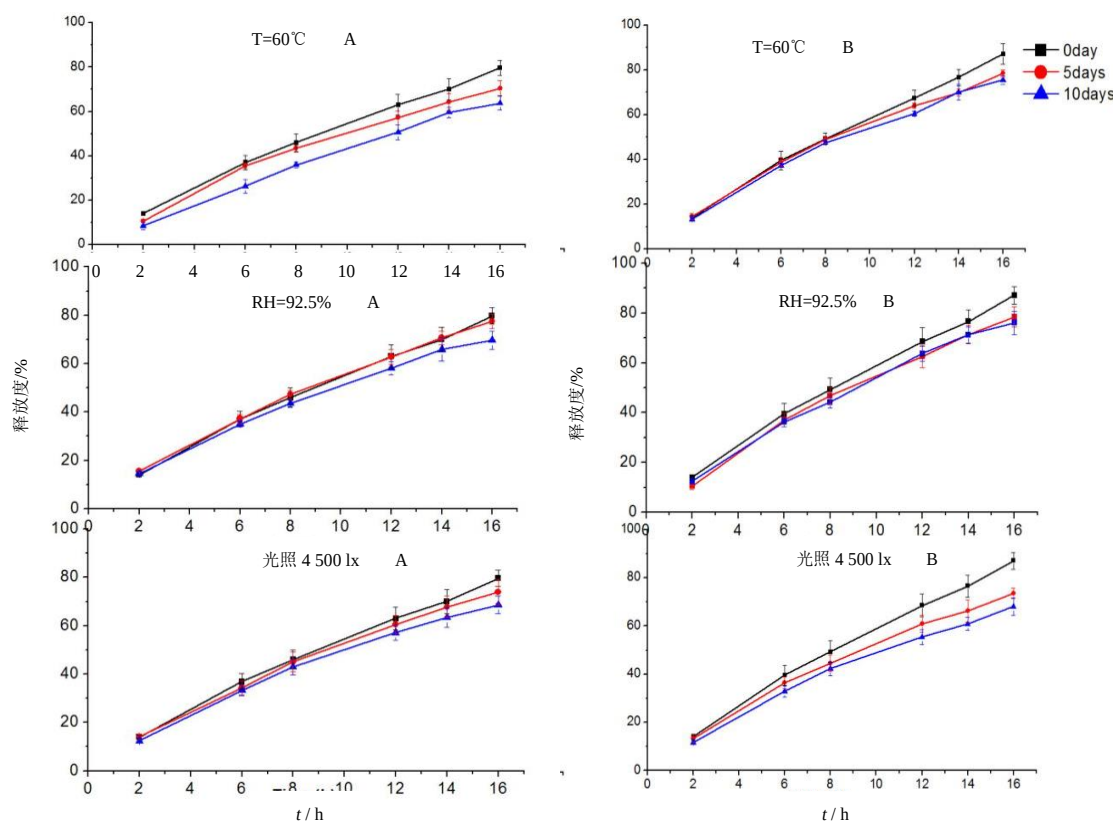


图6 影响因素试验释放结果
Fig. 6 Results of release in stress testing

无明显改变,含量和杂质检测合格。两种处方的供试品影响因素试验体外释放度 f_2 均在50~100,可认为该制剂具有较好的稳定性。

3 结论

微孔渗透泵制剂通常是单室的结构,适用于水溶性药物。单室水溶性成分如果溶解太快,形成较高的渗透压高峰,使药物释放加快,所以水溶性强的药物很难制成24 h的长时释放渗透泵制剂。枸橼酸钠和酒石酸钠作为有机碱,可在片芯进行pH调节,影响TMPP的盐和游离的碱基溶解平衡,使游离的川芎嗪增加,从而使TMPP溶解度减小,片芯药物释放速率减慢。

磷酸川芎嗪作为水溶性药物制备的微孔渗透泵片一般只能维持12 h内释放^[10-11,12],通过添加弱碱性盐的pH调控,控制盐基和盐的溶解平衡,可以实现24 h长时释放,本文加入弱碱性盐作为片芯微环境的pH调节剂,减小了水溶性药物的溶解度,对水溶性药物微孔渗透泵的研究有一定参考价值。

参考文献

[1] 晏菲,马云淑,张惠玲,等. 磷酸川芎嗪贴剂对大鼠心

肌缺血的影响[J]. 华西药学杂志, 2015, 30(04): 419-421.

- [2] Xiao Y Y, Ping Q N, Su Z G, et al. Preparation and pharmacokinetics in beagle dogs of once-a-day tetramethylpyrazine phosphate sustained-release pellets [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2012, 38: 301-306.
- [3] Meng D M, Lu H Y, Huang S S, et al. Comparative pharmacokinetics of tetramethylpyrazine phosphate in rat plasma and extracellular fluid of brain after intranasal, intragastric and intravenous administration [J]. Acta Pharm Sin B, 2014, 4(1): 74-78.
- [4] 肖衍宇, 陈志鹏, 平其能, 等. 磷酸川芎嗪理化性质及生物学性质的考察[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(21): 1810-1814.
- [5] Gobade N G, Koland M. Asymmetric membrane osmotic capsules for terbutaline sulphate [J]. Ind J Pharm Sci, 2012, 74(1): 69-72.
- [6] Emara L H, Taha N F, Badr R M. Development of an osmotic pump system for controlled delivery of diclofenac sodium [J]. Drug Disc Ther, 2012, 6(5): 269-277.
- [7] Li H, Wang B, Yuan G. Pharmacokinetics and bioequivalence study of tetramethylpyrazine phosphate tablets after single-dose administration in healthy

- Chinese male subjects [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(8): 387-392.
- [8] 中国药典 [S]. 2015.
- [9] Bathool A, Gowda D V, Khan M S, et al. Development and evaluation of microporous osmotic tablets of diltiazem hydrochloride [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, 3(2): 124-129.
- [10] Ma C, Huang Z, Zhu Y, et al. Production and evaluation of a lamotrigine extended release tablet based on a controlled-porosity osmotic pump system [J]. *Die Pharmazie*, 2017, 72(9): 511-517.
- [11] Zeng Q P, Liu Z H, Huang A W, et al. Preparation and characterization of silymarin synchronized - release microporous osmotic pump tablets [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2016, 10: 519-531.