

夹芯渗透泵片用于水不溶性药物的控制释放

刘龙孝^{1*}, 姜吉善², 李钟文², 李海邦³

(1. 浙江大学玉泉校区 药学院, 浙江 杭州 310027; 2. 全北大学 高分子工学科, 韩国 全州 561 - 756;

3. 韩国化学研究院 生物材料研究室, 韩国 大田 305 - 600)

摘要: 目的 研究夹芯渗透泵片用于水不溶性药物的 24 h 控制释放。方法 以硝苯吡啶为模型药物, 制备夹芯渗透泵片, 研究处方、释药孔径等因素对夹芯渗透泵片释药规律的影响, 并考察包衣的机械性质。结果 药物层中聚乙烯醇和膨胀层中氯化钾对释药的正面影响最大。在 0.50 ~ 1.40 mm, 孔径对释药影响不大。醋酸纤维素包衣牢固可靠, 能承受 0.34 ~ 2.85 MPa 的内压。结论 夹芯渗透泵片能 24 h 匀速释放水不溶性药物。环境介质和搅拌对释药的影响不大。与市售双层渗透泵片相比, 夹芯渗透泵片免去了打孔前的药物层辨认过程, 制备过程简化。

关键词: 夹芯渗透泵片; 水不溶性药物; 硝苯吡啶; 控制释放

中图分类号: R943.41 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2003)08 - 0620 - 04

Sandwiched osmotic pump tablet for controlled release of water insoluble drug

LIU Long-xiao^{1*}, Gilson Khang², John Moon Rhee², Hai Bang Lee³

(1. College of Pharmaceutical Science, Yuquan Campus, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China;

2. Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea;

3. Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, 305-600, Korea)

Abstract: **Aim** To study sandwiched osmotic pump tablet for delivering water-insoluble drug for 24 hours. **Methods** Sandwiched osmotic pump tablet was prepared using nifedipine as the model drug. The effects of various formulation variables and orifice size on drug release were studied. The mechanical properties of cellulose acetate membrane were also investigated. **Results** Polyethylene oxide of drug layer and potassium chloride of push layer showed marked positive effects on drug release. In the range of 0.50 mm to 1.40 mm, orifice size hardly affects drug release. Cellulose acetate membrane is strong enough to assure the integrity of osmotic pump tablet and could sustain an internal pressure ranging from 0.34 MPa to 2.85 MPa. **Conclusion** Sandwiched osmotic pump tablet can deliver water-insoluble drug constantly for 24 hours. Release media and agitation rate scarcely affect drug release. Compared with the commercialized push-pull osmotic pump tablet, sandwiched osmotic pump tablet is easy in preparation with exempting identification of drug layer before drilling.

Key words: sandwiched osmotic pump tablet; water-insoluble drug; nifedipine; controlled release

自 20 世纪 80 年代发展了控制水不溶性药物释放的双层渗透泵片以来, 由于渗透泵片具有匀速、长时间释药和经济价值高等优点, 国外已有大量研究,

并发表了数以百计的论文及专利。国内学者^[1-8]也有水溶性药物的初级渗透泵研制及打孔的研究报道。

双层渗透泵片的片芯由推动层和药物层组成, 包衣膜控制水进入两层内的速度, 水使推动层的体积膨胀, 从而推动液化的药物从释药孔释放。但高速、准确地辨认出双层渗透泵片的药物层是确保大

收稿日期: 2002-08-03.

基金项目: 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(教外司留[2000]479号).

* 通讯作者 Tel: 86 - 571 - 87952509, Fax: 86 - 571 - 87951138, E-mail: liulx@zju.edu.cn

规模工业化生产时正确打孔的一个必须而又困难的环节。

夹芯渗透泵片的片芯由两个药物层夹着一个推动层组成,在两面各打一孔即可,免去了药物层的辨认过程。本文系统地研究了夹芯渗透泵片用于水不溶性药物控制释放,内容包括处方变量、释药孔径等对释药规律的影响和包衣的机械性能。

材料与方法

药品与仪器 硝苯吡啶(美国 Sigma)、常规胶囊(10 mg 剂量,韩国 Bayer)和双层渗透泵片(30 mg 剂量,美国 Pfizer);聚氧乙烯(分子量 300 000 和 8 000 000,美国 Aldrich);微晶纤维素(美国 Aldrich);醋酸纤维素(平均分子量 30 000,乙酰化率 39.8%,美国 Aldrich);硬脂酸镁(日本 Kokusan);三醋酸甘油酯(日本 Yakuri);聚乙二醇(分子量 200,日本 Hayashi);氯化钾、丙酮和正辛醇为分析纯。

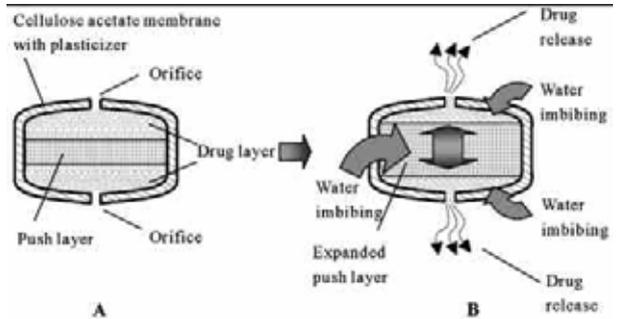
SPEX-6700型深冷粉碎机(美国 SPEX);S-2250N 扫描电子显微镜(日本 Hitachi);DST-600 A 型药物释放度测定仪(韩国 Fine Scientific Instruments);Dyna max 液相色谱仪系统(SD-200 溶剂泵,UV-1 紫外检测器,AF-3 自动进样器);Power Macintosh 7200/120 计算机,美国 Rainin);1120 型万能试验机(美国 Instron)。

电子显微镜照片的拍摄 将硝苯吡啶粉末用双面胶布固定,在氩气环境中镀上铂膜,然后选择合适的放大倍数,并聚焦拍摄照片。

夹芯渗透泵片的制备 选用溶解度极低($<10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)的硝苯吡啶作模型药物研究夹芯渗透泵片(由于硝苯吡啶对光敏感,所有实验过程均作避光保护)。以痕量的硬脂酸镁为润滑剂,固定推动层总量 190 mg 和药物层总量 190 mg(每个药物层 95 mg),在表 1 范围内改变药物层 4 个变量和推动层 3 个变量分别制备夹芯渗透泵片的片芯。将药物层和推动层分别在研钵中研磨混匀后,直接压成直径 8 mm 的夹芯片。以醋酸纤维素(含 2.5%三醋酸甘油酯)的 2.5%丙酮溶液作包衣液,将片芯置于包衣锅内,吹入热空气包衣至 $170 \mu\text{m}$ 厚。将包衣片在 60°C 干燥 24 h。在包衣片两侧各制备一个直径 0.50 mm 的释药孔,其孔径以显微镜测定。夹芯渗透泵片的结构见图 1。

体外释放度的测定 用 Grundy^[9]提出的水/正辛醇两相释放度测定法测定。两相体积比为去离子水-正辛醇(750:250)。药物释放后先进入水相,然

后,在搅拌作用下经水/正辛醇界面溶解进入正辛醇相内。水温($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$),搅拌桨转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。定时取出正辛醇相样品 1 mL,并补回同温度的新鲜正辛醇 1 mL。取样液经 HPLC 测定溶液中药物浓度,并计算出药物的释放量。



A: Before operation; B: During operation

Figure 1 Schematic diagram of sandwiched osmotic pump tablet

硝苯吡啶定量法 参考美国药典^[10],用 HPLC 测定药物浓度。条件:Microsorb MVTM 色谱柱(美国 Rainin, C_{18} , $5 \mu\text{m}$ 100 A , $250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$);柱温 25°C ;检测波长 235 nm ;流动相组成:乙腈-甲醇-高纯水(1:1:1)。流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

包衣机械性能的测试 从渗透泵片上剥下包衣,用游标卡尺测定厚度,用 Instron 万能试验机测试机械性质。条件:拉伸速度 $5.0 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$;温度 25°C ;相对湿度 50%。

结果与讨论

1 药物的深冷粉碎、悬浮剂和膨胀剂的筛选

预研究发现市售硝苯吡啶粉末的粒度较大,在聚氧乙烯(PEO)悬浮液中容易沉降,不利于药物控制释放。为此,本文先用深冷粉碎机将其在液氮环境中作细化处理,再制备渗透泵片。经扫描电镜拍照后,测算出原始粉末的代表性尺寸为 $77 \mu\text{m} \times 46 \mu\text{m} \times 28 \mu\text{m}$,深冷粉碎后微粒聚积体的平均直径约 $15 \mu\text{m}$ 。

PEO 无毒无害,分子量范围广($1 \times 10^5 \sim 8 \times 10^6$),有市售品,是一个很有发展前途的药剂辅料。低分子量的 PEO 能溶于水,并增加水的粘度,可作悬浮剂。随着分子量的增加,溶液的粘度增加,悬浮药物的能力增强;但分子量太高时,会造成渗透泵内的静压力太高,易造成包衣破裂。预实验在低分子量段($1 \times 10^5 \sim 9 \times 10^5$)进行筛选,发现分子量为 3×10^5 的 PEO 适于用作夹芯渗透泵片药物层的悬浮

剂。高分子量的 PEO 与水接触后发生溶胀,并产生体积膨胀,但很难溶解于水中。在高分子量段($9 \times 10^5 \sim 8 \times 10^6$)筛选,发现分子量为 8×10^6 的 PEO 适于用作夹芯渗透泵片推动层的膨胀剂。

2 片芯的处方和夹芯渗透泵片释药机理

按照不同的处方制备出片芯,经包衣、干燥后,在两个药物层侧面各打一 0.5 mm 的释药孔。以去离子水为释药介质,用水/正辛醇两相释放度测定法测定了渗透泵片的释放度。以 24 h 硝苯吡啶累积释放百分数作为因变量(Y),表 1 中 7 个处方变量 $X_1 \sim X_7$ 作为自变量,做多元线性回归分析得到:

$$Y = 11.56 - 0.043 X_1 + 0.476 X_2 - 0.348 X_3 - 0.348 X_4 + 0.217 X_5 + 0.377 X_6 + 0.096 X_7 \quad (1)$$

Table 1 The core formulation variables of sandwiched osmotic pump tablet

Chemical	Two drug layers		Push layer	
	Variable name	Amount/ mg	Variable name	Amount/ mg
Nifedipine	X_1	10 - 33		
PEO(MW 3×10^5)	X_2	20 - 100		
PEO(MW 8×10^6)			X_5	20 - 100
Potassium chloride	X_3	10 - 50	X_6	10 - 50
Microcrystalline cellulose	X_4	7 - 87	X_7	40 - 120

PEO: Polyethylene oxide; MW: Molecular weight

回归的相关系数 $r = 0.97$ 。从式(1)可见各处方变量对渗透泵释药的影响方向及影响程度:(1)方程中各个自变量前面系数的正负反映该变量对渗透泵片释药的影响方向,系数为正的变量有正面影响,反之有负面的影响。 X_2, X_5, X_6 和 X_7 的系数为正,表明药物层中 PEO 和推动层中的 3 个变量(PEO、氯化钾、微晶纤维素)对释药有正面影响。 X_1, X_3 和 X_4 的系数为负,表明药物层中的 3 个变量(硝苯吡啶、氯化钾、微晶纤维素)对药物释放有负面影响。(2)方程中各个处方变量前面的系数的绝对值的大小反映该变量对渗透泵片释药的影响程度。系数的绝对值大的变量影响大;反之,系数的绝对值小的变量影响小。 X_1 和 X_7 的系数很小,表明药物层的硝苯吡啶和推动层的微晶纤维素对释药影响很小。就 X_1 而言,意义重大。据此,增减药物的加载量,就能方便地制备出具有近似释药曲线的不同剂量的渗透泵片。另外,从式(1)中还可发现 X_2 和 X_6 的系数绝对值最大,表明药物层中 PEO(悬浮剂)和推动层

中氯化钾(渗透剂)对渗透泵释药的影响最大。由此,可以认为夹芯渗透泵片的释药机理是渗透-悬浮共同作用机理。渗透作用源源不断地从外部环境吸进水分。吸水后,药物层和膨胀层内发生不同的变化。药物层内,在悬浮剂的帮助下水不溶性药物形成稳定的悬浮液。膨胀层内,体积不断增加,由此产生的推动力驱使两侧的药物悬浮液分别经各自的释药孔释放。

3 释药孔径对释药的影响

据文献报道,初级渗透泵有一个合适的孔径范围。孔径大于高限时,释药易受环境影响;孔径小于低限时,渗透泵片内部的静压力会削弱释药推动力,并造成包衣变形而减小药物释放。

以市售双层渗透泵片的释药曲线为参照,以 24 h 内比较匀速地释放出大部分装载的药物为原则,利用上述研究结果确定片芯处方,制备出不同释药孔径的渗透泵片并分别得到释放曲线后发现夹芯渗透泵片与初级渗透泵相似,也有合适的孔径范围。本研究合适范围是 0.50 ~ 1.40 mm,在此范围内,释放曲线非常接近。在大孔径(2.0 mm)时,释药加快;与此相反,在小孔径(0.25 mm)时,释药减慢。在孔径为 0 mm 时(没有释药孔),经过 4 ~ 8 h 的延滞后,药物开始释放。这是因为在渗透压差的作用下,水被连续地吸进渗透泵片内使其内部静压力不断上升,最终造成包衣破裂。随后,药物开始从裂缝释放。由于产生裂缝的时机和裂缝的尺寸都难于控制,没有释药孔的渗透泵片没有实际意义。

4 包衣用增塑剂对释药的影响

分别用聚乙二醇(PEG)和三醋酸甘油酯作增塑剂进行包衣,研究了增塑剂对渗透泵片释放的影响,发现 PEG 加快药物释放,三醋酸甘油酯减慢药物释放。以亲水性的聚乙二醇为增塑剂的包衣片与水接触后,聚乙二醇不断溶解并离开包衣进入水中,使包衣内部产生大量微孔,包衣膜的通透性随之增加,药物释放加快;以疏水性的三醋酸甘油酯为增塑剂的包衣片与水接触时,三醋酸甘油酯难于进入水中并抵御水的通过,从而减小了包衣膜的通透性,使药物释放减慢。

5 包衣的机械性质

包衣的机械性质对于确保渗透泵片在释药过程完好无损和维持其形状非常重要。断裂强度(σ_u)愈高,所能承受的内部静压力愈高。弹性模量(E)愈高,在受到外力作用时的形变愈小。可见,包衣在干的状态 σ_u 和 E 都较高,分别在 57.4 ~ 67.1 MPa 和

1.22 ~ 1.54 GPa, 在 5% 以内, 增塑剂的加入使 σ_u 和 E 都稍有增加。与水接触 24 h 后, σ_u 和 E 都有较大幅度下降, 分别降至 7.9 ~ 10.5 MPa 和 0.23 ~ 0.29 GPa。

从材料力学角度, 渗透泵片的包衣可看成是小型的内压力容器。可以承受的极限内压 P 与包衣的断裂强度 σ_u 、厚度 h 以及片芯半径 r 的关系为

$$P = \sigma_u h / r \quad (2)$$

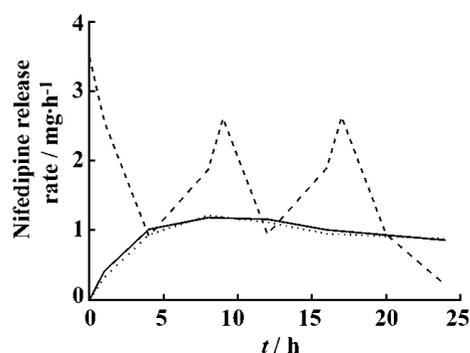
经计算, 发现干的包衣和 24 h 接触水后的包衣所能承受的的压力分别在 2.44 ~ 2.85 MPa 和 0.34 ~ 0.45 MPa。除去未打释药孔的特例, 研究范围内的包衣牢固可靠, 没有任何破裂现象。

6 搅拌速率和释药介质对释药的影响

通过释放实验考查了搅拌转速和释药介质对渗透泵片释药的影响。转速 150 和 100 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的释放曲线几乎重合, 说明搅拌转速对释药影响不大。由此可以预见体内肠胃的蠕动情况将对夹芯渗透泵片释药的影响不大。与去离子水 (deionized water, DIW) 作介质的释放曲线相比, 以模拟胃液 (simulated gastric fluid, SGF) 及模拟肠液 (simulated intestinal fluid, SIF) 为介质时的药物释放稍慢。就 24 h 的累积释放百分率而言, 在 DIW, SGF 和 SIF 中分别为 73.5%, 64.8% 和 63.7%。这是因为去离子水的渗透压是 0, 而模拟肠液和模拟胃液内都因有电解质而有一定的渗透压。此渗透压对渗透泵的释药推动力造成轻微的削弱, 从而使释药有所减慢。尽管如此, 环境介质对释药的影响不大, 24 h 累积释放百分数的差别在 10% 以内。由此可以预见, 夹心渗透泵片在整个胃肠道都将比较均匀的释放药物。

7 与市售常规胶囊和双层渗透泵片比较

分别取市售的常规胶囊 (10 mg 剂量, 每 8 h 1 粒) 和市售双层渗透泵片及自制夹芯渗透泵片 (均为 30 mg 剂量, 24 h 1 片) 的 24 h 体外释放曲线 ($n=3$), 经数据处理后得到释药速率与时间的关系曲线 (图 2)。可见, 常规胶囊是一种快速释放剂型, 释药速率波动很大。市售双层渗透泵片和自制夹芯渗透泵片的释药速率分别在 0.88 ~ 1.22 和 0.86 ~ 1.18 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$, 释药曲线基本重合。两者的恒速释药特性相近。



---: 3-Capsule piling up at 8 h interval; ...: Individual push-pull osmotic pump tablet; —: Individual sandwiched osmotic pump tablet

Figure 2 Comparisons of release rate of sandwiched osmotic pump tablet with commercialized push-pull osmotic pump tablet and conventional capsule

综上所述, 夹芯渗透泵片不但能 24 h 匀速释放水不溶性药物, 释药受搅拌和介质的影响小, 而且免去了双层渗透泵片打孔前的药物层辨认过程, 制备过程简化。

References:

- [1] Cao DY, Zhang LD, Li W, et al. Preparation of osmotic pump tablet of aminophylline [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 1991, 26(7): 409 - 411.
- [2] Guo JL, Jing GW, Cao DS. Studies on dissolution and bioavailability of osmotic pump tablet of verapamil hydrochloride [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 1993, 28(9): 714 - 720.
- [3] Wu T, Pan WS, Zhuang DY, et al. The preparation and *in vitro* release of OROS (salbutamol sulfate) [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1999, 16(2): 79 - 82.
- [4] Wu T, Pan WS, Chen JM, et al. Optimization of preparation of salbutamol sulfate osmotic pump tablets by simultaneous optimization technique [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 2000, 35(8): 617 - 621.
- [5] Ma JG, Dai LS, Ye GZ, et al. Laser drilling with high speed for osmotic drug delivery system [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2000, 35(1): 47 - 49.
- [6] Bi Y, Wang B, Xu JJ. Device for preparing pharmaceutical osmotic pump [P]. *CN Pat*: 2085662, 1991-10-02.
- [7] Ma JG, Dai LS. Laser drilling device with high speed for osmotic pump [P]. *CN Pat*: 1286154, 1999-04-09.
- [8] Ma JG. Small scale laser drilling device for osmotic pump [P]. *CN Pat*: 2415757, 2001-01-24.
- [9] Grundy JS, Anderson KE, Rogers JA, et al. Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. I. Description of a two phase *in vitro* dissolution test [J]. *J Controlled Release*, 1997, 48(1): 1 - 8.
- [10] Mark N. *The United States Pharmacopeia XXIII* [S]. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1995. 1083.