

单层芯渗透泵片用于水不溶性药物的控制释放

刘龙孝^{1*}, 徐清², 姜吉善³, 李钟文³, 李海邦⁴

(1. 浙江大学药学院, 浙江杭州 310027; 2. 浙江大学校医院, 浙江杭州 310027;
3. 全北大学高分子工学科, 韩国全州 561 - 756; 4. 韩国化学研究院生物材料研究室, 韩国大田 305 - 600)

关键词: 单层芯渗透泵片; 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)12 - 0966 - 02

Unitary-core osmotic pump tablet for controlled release of water-insoluble drug

LIU Long-xiao^{1*}, XU Qing², KHANG Gilson³, RHEE John-moon³, LEE Hai-bang⁴

(1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; 2. Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; 3. Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, Chonju, 561 - 756, Korea; 4. Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, 305 - 600, Korea)

Abstract: **Aim** To study unitary-core osmotic pump tablet for delivering water-insoluble drug for 24 hours. **Methods** Unitary-core osmotic pump tablet was prepared using nifedipine as the model drug. The effects of various core formulation variables on drug release were studied. **Results** Polyethylene oxide and potassium chloride have comparable positive effects on drug release, whereas, nifedipine has markedly negative effect on drug release. **Conclusion** Unitary-core osmotic pump tablet is very easy in preparation and it can deliver water-insoluble drug in substantially constant rate for 24 hours.

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

渗透泵片是一种理想的口服控释制剂。国外已将其商品化并依靠它取得了很好的经济效益,国内从 20 世纪 80 年代开始研究,但是,在过渡到工业化时遇到困难^[1]。高速、准确地辨识双层芯渗透泵片的药物层是确保正确打释药孔的必须而又困难的环节,也是大规模工业化生产的主要障碍。本文^[2]研制的夹芯渗透泵片免去了药物层辨识过程。

单层芯渗透泵片既免去药物层辨识过程,又简化片芯制备,更容易实现工业化生产。本工作研究片芯处方变量对单层芯渗透泵片释药的影响规律。

材料与方法

药品与仪器:硝苯吡啶定量法和体外释放度测定法等参考文献^[2]。

单层芯渗透泵片制备:片芯成分在研钵中研磨混匀过 80 目筛后,直接压成直径 8 mm 的单层芯片。以 2.5% 醋酸纤维素(辅以 35% 的聚乙二醇和 5% 的三醋酸甘油酯)丙酮溶液作包衣液,将片芯置于包衣锅内,吹入热空气,包衣层至 170 μm 厚。将包衣片在 60 °C 干燥 24 h。然后,在包衣片两侧各制备一个直径 0.5 mm 的释药孔。

结果与讨论

1 聚氧乙烯分子量对释药的影响

聚氧乙烯(PEO)分子质量为 300 000 时释药最快,100 000 和 900 000 时释药大幅度减慢。这是因为,随着分子质量的增加,PEO 粘度增加,悬浮能力

收稿日期: 2002-12-03

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

增强;但是,其溶胀和溶解速度减慢。分子质量为100 000时,PEO迅速溶胀并溶解,但是,悬浮液粘度较低,不能很好地维持硝苯吡啶的悬浮稳定性,从而减少了药物释放。在分子质量为900 000时,虽然PEO能够生成高粘度悬浮液并维持硝苯吡啶的悬浮稳定性,但是,溶胀和溶解缓慢,减慢了药物释放。在分子质量为300 000时,PEO既能较快地溶胀并溶解,又能生成粘度较高的悬浮液,渗透泵片释药最快。

2 片芯处方和单层芯渗透泵片释药机理

以24 h硝苯吡啶累积释放百分率作为因变量(Y),表1中4个片芯处方变量 $X_1 \sim X_4$ 作为自变量,做多元线性回归分析,得到

$$Y = -46.2 + 1.22 X_1 + 1.20 X_2 - 2.16 X_3 + 0.71 X_4$$

相关系数 $r = 0.94$ 。从回归方程可发现各变量对单层芯渗透泵片释药的影响规律。(1)方程右边各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,反之有负面影响。 X_1 , X_2 和 X_4 对释药有正面影响,而 X_3 对释药有负面影响。(2)方程右边各变量前面的系数的绝对值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,反之影响小。 X_3 对释药的影响最大,而 X_4 对释药影响最小。由此可得出两点重要启示:第一, X_3 对释药有负面影响,且影响程度最大,应采用少量的硝苯吡啶。本实验控制硝苯吡啶用量在4.3%以内。第二, X_1 和 X_2 有正面影响,且影响程度相当。为此,均衡地提高KCl和PEO的用量,可以提高药物的释放量。

Table 1 The core formulation variables of unitary-core osmotic pump tablet

Chemicals	Variable name	Basic amount *	Varying range
		/ %	/ %
Potassium chloride	X_1	53.28	0 - 53.28
PEO* (MW*** 300 000)	X_2	28.57	14.29 - 63.57
Nifedipine(micronized)	X_3	2.86	1.43 - 4.29
Rice starch	X_4	14.29	10.00 - 64.29
Microcrystalline cellulose		1.00	1.00

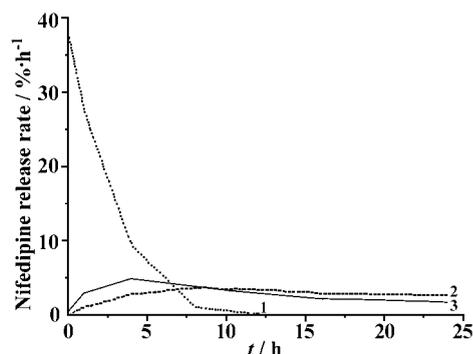
* Total amount is 700 mg and the total percentage is 100 %;

** PEO: Polyethylene oxide; *** MW: Molecular weight

可以认为,单层芯渗透泵片的释药机理是渗透-悬浮共同作用机理。其一,在渗透剂(KCl)的作用下,单层芯渗透泵片源源不断地从外部环境吸进水分。其二,在悬浮剂(PEO)的作用下,难溶性药物粉末形成稳定的悬浮液,并从释药孔释放。值得注意的是,悬浮作用和渗透作用同等重要。

3 与市售常规胶囊和双层芯渗透泵片比较

由图1可见,常规胶囊是一种快速释放剂型,释药速率变化很大。市售双层芯渗透泵片近似于恒速释药。自制单层芯渗透泵片也能比较匀速地释药。



1: Conventional capsule; 2: Push-pull osmotic pump tablet; 3: Unitary-core osmotic pump tablet

Figure 1 Comparisons of release rate of unitary-core osmotic pump tablet with commercialized push-pull osmotic pump tablet and conventional capsule

释放介质由去离子水分别改为人工胃液和肠液,以及搅拌转速由 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 改为 $150 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 后,单层芯渗透泵片的释放曲线变化不大。由此可预见,本渗透泵片在整个胃肠道能够比较匀速地释药。

综上所述,单层芯渗透泵片不但能够24 h比较匀速地释放水不溶性药物,而且制备过程大大简化。

References:

- [1] Wang XQ, Wu L, Zhang Q. The development & problems in fundamental research of pharmaceuticals extracted from NSF proposals [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2002, 37(2): 81 - 83.
- [2] Liu LX, Khang G, Rhee JM, et al. Sandwiched osmotic pump tablet for controlled release of water insoluble drug [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(8): 620 - 623.