

中药口服渗透泵制剂的研究进展

黄涛¹, 孙燕燕¹, 林宏¹, 张铁军^{2*}

1. 天津市儿童医院, 天津 300074

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 通过查阅近几年国内外有关中药口服渗透泵制剂相关的文献, 发现在中药单一成分、有效部位和复方等方面均有研究报道, 内容主要是渗透泵制剂的制备工艺和体外释放度评价, 也有制剂缓释作用综合评价方法和体外释放机制的探索, 综述了近年来中药口服渗透泵制剂的研究进展。随着中医药基础研究的深入, 渗透泵制剂技术的发展, 中药口服渗透泵制剂研究有着广阔的发展前景。

关键词: 中药; 渗透泵; 控释制剂; 零级释放; 制备工艺

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2012)06-0642-05

Progress in oral osmotic pump preparations of Chinese materia medica

HUANG Tao¹, SUN Yan-yan¹, LIN Hong¹, ZHANG Tie-jun²

1. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: This paper searched relevant literatures with oral osmotic pump preparation, the results showed that the studies on the monomer compounds, effective fractions, and compound prescriptions of Chinese materia medica (CMM) have been reported. The reports are mainly focused on the preparation technology, evaluation on *in vitro* release, the comprehensive evaluation method of sustained-release preparation, and the mechanism of *in vitro* release. The research progress in oral osmotic pump preparations of CMM in recent years is reviewed. With the further development of basic research of traditional Chinese medicines and preparation technology of osmotic pumps, the studies on the oral osmotic pump preparations of CMM will have the broad developing prospects.

Key words: Chinese materia medica (CMM); osmotic pumps; sustained-release preparation; preparation technology

渗透泵型控释制剂作为缓控释制剂的典型代表, 以渗透压为主要推动力, 具有零级释药的特征, 是一种比较理想的制剂技术。由于渗透泵控释制剂以零级动力学控制药物释放, 所以几乎不受胃肠道食物、pH 值及蠕动等可变因素影响。具有体内外释药相关性良好以及可同时控释多种成分等优点, 是迄今为止口服控释制剂中最为理想的一种, 目前已成为国内外研究开发的热点^[1-3]。20 世纪 70 年代以来, 以化学药为原料药物的口服渗透泵制剂发展迅速, 在渗透泵制剂的辅料及制备工艺、质量评价、体内药动学设计、药物体内外释药规律等方面做了大量研究。目前国内外已经有许多化学药渗透泵制剂问世, 主要用于糖尿病、抑郁症、心脑血管疾病、镇痛等治疗。中药口服渗透泵制剂的研究起步相对

较晚, 是以中药的有效成分、有效部位和复方为研究对象, 进行渗透泵制剂的开发研究。由于中药成分复杂、含量较低、药效评价困难等一系列瓶颈问题尚未完全解决, 中药渗透泵制剂还未面市。近年来, 随着中医药基础研究的深入、中药现代化和中药制剂水平的提高, 中药口服渗透泵制剂的研究不断增多, 内容涉及中药口服渗透泵制剂的制备工艺及体内外质量评价等, 积累了宝贵的经验。

1 渗透泵制剂的结构和释药原理

口服渗透泵制剂进入胃肠道后, 薄膜衣的半透性只允许胃肠道中的水分子进入渗透泵中, 而泵内的药物溶液则不能通过半透膜进入胃肠道。渗透泵内含有渗透活性的辅料或药物, 溶解后产生的渗透压高于胃肠液渗透压, 即渗透泵内外存在着较大的

收稿日期: 2012-10-01

作者简介: 黄涛 (1985—), 男, 医学硕士, 主要从事医院药学研究。Tel: (022)58917109 E-mail: huangtao23515932@163.com

*通讯作者 张铁军, 研究员, 主要从事中药新药研究与开发。Tel: (022)23006848 E-mail: tiejunzh2000@yahoo.com

渗透压差,从而使药物从释药孔泵出。只要体系中存在具有渗透活性的物质,则泵内药物溶解释放就能维持相对恒定,从而实现零级释放的目的。按照结构特点,可以将目前研究较多的口服渗透泵制剂分为两类:单室渗透泵(EOP)和多室渗透泵(MOP)。单室渗透泵一般用于水溶性药物(溶解度5%~10%),是由固体片芯和包衣膜两部分组成,片芯是由水溶性药物和具有高渗透活性的渗透促进剂组成;包衣膜多是由乙基纤维素(EC)或醋酸纤维素(CA)等高分子材料形成的刚性半透膜。而多室渗透泵多用于水溶性过大或难溶性药物,一般至少由两室组成:药室和动力室;药室是由药物、具渗透压活性的亲水聚合物和其他辅料组成,动力室是由一些亲水膨胀聚合物组成。使用时,水分子渗透进入动力室,使得亲水膨胀聚合物吸水膨胀,从而推动药室使药物由释药小孔释放。

目前在研的中药口服渗透泵片多为最简单的类型——微孔渗透泵片(CPOP)。从外观看,CPOP与普通薄膜包衣片并无差异,但其衣膜以刚性半透膜材料为主、辅以水溶性致孔剂,口服后在胃肠液中致孔剂从衣膜沥出形成无数微孔,水分子透过衣膜进入固体片芯,药物溶液在膜内外渗透压差的作用下通过微孔释放出来。由于这种独特的在体致孔方式,使得CPOP省略了其他类型渗透泵片所必需的激光致孔工艺和设备,同时避免了单一释药孔可能发生的局部药物浓度过高所致的胃肠道刺激。

对于单室渗透泵,其零级释药过程遵循下述公式:

$$(d_m/d_t) = (KA/h) \times \pi_s S_d$$

其中, (d_m/d_t) 为药物零级释放速率, K 为包衣膜对水分的渗透系数, A 和 h 分别为包衣膜的面积和厚度, π_s 为渗透泵制剂内部的渗透压, S_d 为药物的溶解度。

由于渗透泵内部容积是固定的常数,当系统内部药物溶液呈饱和状态时,药物的溶解度也为常数。因此,口服渗透泵在一定时间内其释药过程为零级过程,并且这一过程一直持续到包衣膜内部药物溶液不再饱和时为止。

对于多室渗透泵,目前还没有理想的释药模式可供参考,有关推挽式渗透泵(PPOP)和多孔型渗透泵的释药模式可参考其他相关报道^[4-5]。

2 中药单一成分口服渗透泵制剂

吴敏等^[6]以聚氧乙烯为悬浮膨胀剂制备渗透泵片,单因素试验考察影响释药的因素,再利用正交

设计优化处方,制备了大剂量微溶性药物岩白菜素单室渗透泵型控释片,12 h 内的累积释放度达到80%以上并且呈现良好的零级释放特征。结果发现聚氧乙烯(PEO)、增塑剂聚乙二醇(PEG)用量及衣膜厚度是影响释药的主要因素,并且可利用不同相对分子质量的 PEO 黏性及渗透活性不同或选用不同类型的促渗剂组合,进行“粗调”和“精调”溶解速率、渗透压和膨胀率,从而得到恒速释药的渗透泵片。采用熔融法制备的岩白菜素固体分散体的渗透泵片也有报道^[7]。

张丹等^[8]以 CA 为薄膜包衣液,以酒石酸为促渗剂,以 PEG 400 为增塑剂,利用均匀设计法得到释放速率与各处方因素间的定量关系,通过回归方程预测合适的处方并以此为依据制备了苦参碱单室渗透泵型控释片,经验证苦参碱累积释放度与预测值很接近,同时受释放介质 pH 值和搅拌浆转速影响小,符合以渗透压为主要释放动力的渗透泵制剂的零级释放特征,此方法可用于初级渗透泵的处方设计。秋水仙碱单室渗透泵片^[9]、丹酚酸 B 单室渗透泵控释片^[10]的制备工艺研究也有报道。

刘玉强等^[11]以不同时间药物的累积释放度为指标,通过正交设计优化红花黄素磷脂复合物双层渗透泵胶囊的处方,结果发现按最优处方制备的渗透泵胶囊遵从以渗透压差为释药动力的渗透泵释药模式,体外释药平稳,8 h 以内呈现出良好的零级释药特征。何燕等^[12]利用正交设计优化处方,采用综合评分法对正交试验结果进行评价,制得灯盏花素双层渗透泵控释片。

3 中药有效部位口服渗透泵制剂

钟玲等^[13-15]将人参总皂苷开发成渗透泵控释片,并考察体外释药的影响因素。采用单因素考察法,从制剂的成型和体外释药特征这两个角度出发,对人参总皂苷渗透泵片片芯的稀释剂、黏合剂、渗透活性物质和润滑剂进行了筛选,得到最佳处方,人参总皂苷提取物 100 mg、乳糖 235 mg、淀粉 118 mg、氯化钠 33 mg、滑石粉 3%~6%,制得的渗透泵片的体外释药行为基本符合零级释放规律,该制剂在 10 h 内可达到渗透泵控释给药的效果,并且发现溶出方法、搅拌浆转速、溶出介质 pH 3.5~7.6 对渗透泵片体外释放行为无显著影响,而渗透压对体外释放行为有显著影响,符合渗透泵制剂的零级释放特征。

段洪云等^[16]制备三七总皂苷微孔渗透泵片,单

因素考察衣膜厚度(以片芯衣膜增质量表示)、促渗透剂 NaCl 的用量、衣膜中增塑剂邻苯二甲酸二丁酯(DBP)和致孔剂 PEG 400 的含量以及释药孔径对药物释放的影响,正交试验设计优化处方,得到最佳处方,衣膜增质量 5%,PEG 400 的用量为 90%,NaCl 的用量为 30%,零级释药模型为该制剂释放的最佳拟合模型,达到了制剂设计的要求。胡鹏翼等^[17-18]发现通过对包衣处方的调整,可稳定地控释三七总皂苷微孔渗透泵控释片,并且对其体外释药数学模型的研究发现,由 NaCl 作为渗透活性物质制备的三七总皂苷微孔渗透泵片体外释药规律与片芯中 NaCl 和三七总皂苷的用量比例有关。

任文东等^[19-20]制备香青兰总黄酮渗透泵片,采用单因素考察不同处方和制备工艺对药物体外释放的影响,结果发现促渗透剂的种类、促渗透剂 NaCl 的用量以及包衣增质量对药物的体外释放均有显著影响;同时发现在片芯处方中加入一定量的 NaHCO₃,药物的累积释放度明显提高,这是因为 NaHCO₃ 本身也可作为渗透压促进剂,同时可与呈弱酸性的香青兰总黄酮发生反应,产生 CO₂ 令渗透泵片很快膨胀,并使得药物颗粒悬浮在片芯液体环境中,从而促使药物成分充分释放。采用相似因子 f_2 法考察不同溶出方法、溶出介质的类型和转速对香青兰总黄酮渗透泵片体外释放的影响,结果发现采用桨法的小杯法,溶出介质为 0.8% 十二烷基硫酸钠(SDS),转速为 100 r/min 时,香青兰总黄酮渗透泵片体外释放稳定,重复性好,控释特征明显。

陈海亭等^[21]应用星点设计-效应面法优化山楂叶总黄酮微孔渗透泵控释片处方,最佳处方的各时间点累积释放度的实际值和预测值接近,相对偏差绝对值小于 5%,且 3 个验证处方零级释放特性良好。淫羊藿总黄酮、赤芍总苷微孔渗透泵控释片^[22-23]、珍珠菜总黄酮渗透泵激光打孔控释片^[24]的制备工艺研究也有报道。

4 中药复方口服渗透泵制剂

杨星钢^[25]选择精制冠心病片作为模型药物,应用现代工艺技术将其制备成单层渗透泵片,为中药现代化提供了一条新思路。单因素试验考察结果表明,阻滞剂种类、促渗剂的种类和用量、PEG 的种类和用量以及包衣增质量对药物的释放有显著影响;阻滞剂西黄蓍胶以及增溶剂 SDS 的用量、孔径的大小和溶出方法对药物的释放无显著影响。在单因素考察的基础上确定了最优处方。累积释放曲线表明,3

种指标性成分丹参素、红花黄色素 A、芍药苷的释放线性良好,相似性良好,且 12 h 累积释放 86%。体内药动学研究表明精制冠心病单层渗透泵控释片与普通片中的芍药苷相比 $C_{\max}$ 降低, $t_{\max}$ 延长,具有良好的缓释效果;其相对生物利用度为 101.8%。采用双单测检验法和 (1-2 α)% 置信区间法对两种制剂的生物等效性进行判断,结果表明,两者血药浓度-时间曲线下面积(AUC)生物等效。通过反卷积分法证明精制冠心病单层渗透泵控释片中芍药苷的体外释放与体内吸收相关性良好($r=0.9571$),这为精制冠心病单层渗透泵控释片的开发和临床用药提供了依据。

复方丹参药物因含有酚羟基和羧基的酚酸类和三萜皂苷类成分而呈弱酸性,薛立安等^[26]直接加入碳酸氢钠形成泡腾剂,以氯化钠、甘露醇为促渗剂,以羧甲基纤维素(HPMC)为阻滞剂制得片芯,外包含致孔剂的 CA 膜制得复方丹参泡腾性渗透泵片(EOPT),片芯结构和渗透压的变化研究表明渗透压机制为 EOPT 药物释放的驱动力,由 3 种渗透压组成,包括氯化钠、甘露醇等渗透压活性物质形成的饱和溶液渗透压,药物和碳酸氢钠反应产生的 CO₂ 形成的气压,以及阻滞剂形成的膨胀压,相似因子法评价表明各有效成分以相同的释放规律同步、零级释放。

方瑜等^[27]制备连萸总生物碱胃滞留双室渗透泵片(TCOPT),由推动层与药物层组成,其中推动层含有轻质多孔微球,使片剂总表观密度小于水,由于浮力作用,片子漂浮于胃液中,水分渗入药物层形成软膏状药物混悬液,推动层吸水膨胀,将药物层推出释药孔,以 PEO:HPMC(4:1)混合物为助推层膨胀剂,以 NaCl 为助推层渗透剂,以 PEO 为含药层助悬剂,以 PEG 400 为包衣膜 CA 的致孔剂,在单因素考察基础上,以正交试验设计优化处方,制得以渗透压原理为释药机制、具有同步及零级释放特征的制剂。四逆散、补阳还五汤渗透泵制剂的制备工艺研究也有报道^[28-29]。

5 体外释放机制研究

研究考察口服渗透泵制剂的释放机制,确定溶胀、扩散、渗透等机制在制剂体外释放中的作用,可为处方设计提供验证,同时也能够掌握处方的释药规律,为研究其他药物奠定基础。通过考察制剂在不同溶出介质中的释药特征,对释药速率和膜两侧的渗透压差进行线性回归,利用其相关性证实渗

透压机制在制剂体外释放中的作用。吴晓丽等^[30]研制的苦参素微孔渗透泵片,当其他影响因素固定时,释放介质中 NaCl 浓度越大释放越慢,释药速率与渗透压差呈正比例关系,释药速率与渗透压密切相关(贡献率>80%),苦参素微孔渗透泵片的衣膜是不对称半渗透膜,并非完全半渗透。需要注意的是,除了渗透压差以外,其它机制产生的压差,如气压、膨胀压等也是渗透泵制剂药物释放的驱动力^[26-27]。许小红等^[31]研制的三七总皂苷微孔渗透泵片的释药驱动力主要来自渗透压梯度,但仍有部分药物通过扩散机制释药。

渗渗透泵制剂的释药速率应不受胃肠道 pH 值因素的影响,但最近研究发现溶出介质 pH 值为 1 时会严重影响人参总皂苷、三七总皂苷和香青兰总黄酮渗透泵片药物的释放速率和释放程度^[14,20,31]。分析认为,酸性介质中的 H⁺同样会和水分子一样透过衣膜进入片芯内,因此在酸性条件下药物溶解度下降或不稳定的药物发生分解,从而降低了片芯内药液的浓度,使释药速率显著减慢。

Power Law 方程^[32]是综合扩散和特殊转运机制的半经验方程,方程中 n 为释放系数,是表征释放机制的特征参数,它与药物的溶解性和制剂的形状有关,通常口服渗透泵片可以按照圆柱形给药系统的 n 值进行分析,当 $n<0.45$,其释药机制以 Fick 扩散为主; $0.45<n<0.89$ 时主要是偏正转运; $n>0.89$ 时则为 II 型转运(非 Fick 扩散)。另外, n 值也可以反应出药物释放的动力学特征,当 $n>0.66$ 时,药物以零级动力学释放为主;当 $n=1$ 时,药物释放完全呈现零级动力学特征。因此,可借鉴 Power Law 方程对释放机制、特征进行研究。

6 问题和展望

目前口服渗透泵制剂在中药单一成分、有效部位、单味药和复方制剂方面均有研究,主要集中在成型工艺和体内外评价,评价指标多为一个或几个已知成分,也有进行综合评价方法的探索及体外释放机制的研究,反映了研究工作的深化和细致。同时,也应看到这项研究工作的艰巨性,作为服务中药现代化和临床用药的中药口服渗透泵制剂研究,当前也存在着一些问题:(1)许多中药单一成分的药效较低,或在中药材中所占比例很低,适合制备渗透泵制剂的中药单一成分数量较少;再者,中医药强调多组分、多层次、多靶点的整合作用,单一成分载药平台的构建对中药现代化的发展影响力有

限。(2)研制中药有效部位的口服渗透泵制剂,与中药单体化合物的渗透泵制剂相比,较能体现中药多成分、多层次、多靶点的整合作用特点,发挥中医药综合疗效的优势,具有较大的实际意义,但缺乏剂型改变后体内药动学、药效和毒理的相关研究。(3)中医以复方制剂的临床应用为主,但绝大多数复方制剂的药效物质基础尚未完全阐明,成分和药物疗效的对应关系不够明确,即使是单味中药的药效物质确定亦相当复杂,难以获得缓控释制剂设计所需的处方前研究参数,也难以建立质量评价的指标和方法。

随着科学技术的飞速发展以及制药理论的不完善,各学科之间相互渗透,新辅料、新设备、新工艺的不断涌现,使得研究制备渗透泵制剂的技术日趋完善,从而将大大促进中药口服渗透泵制剂的发展。

参考文献

- [1] Verma R K, Mishra B, Garg S. Osmotically controlled oral drug delivery [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, 26(7): 695-708.
- [2] Vema R K, Krishna D M, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems [J]. *J Controlled Release*, 2002, 79(1/3): 7-27.
- [3] 许海玉, 张铁军, 赵平, 等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(1): 30-35.
- [4] Zentner G M, Rork G S, Himmelstein K J. The controlled porosity osmotic pump [J]. *J Controlled Release*, 1985, 1(4): 269-282.
- [5] Zentner G M, Rork G S, Himmelstein K J. Osmotic flow through controlled porosity films: an approach to delivery of water soluble compounds [J]. *J Controlled Release*, 1985, 1(2): 217-229.
- [6] 吴敏, 尹蓉莉, 周朝森, 等. 难溶性药物岩白菜素高载量渗透泵片制备工艺研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5): 1274-1277.
- [7] 吴敏, 尹蓉莉, 李全, 等. 岩白菜素固体分散体渗透泵片制备工艺 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(2): 35-39.
- [8] 张丹, 孙英华, 刘艳, 等. 均匀设计法制备苦参碱渗透泵型控释片 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2007, 24(1): 16-19.
- [9] 王文苹, 谢秀琼, 杨大坚, 等. 秋水仙碱渗透泵控释片的片芯处方设计 [J]. *中成药*, 2009, 31(4): 530-533.

- [10] 刘睿, 刘志东, 高国义. 丹酚酸 B 渗透泵控释片的制备 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(2): 142-146.
- [11] 刘玉强, 陈大为, 才谦. 红花黄素磷脂复合物渗透泵胶囊的制备 [J]. 中成药, 2009, 31(1): 57-59.
- [12] 何燕, 潘卫三. 灯盏花素双层渗透泵控释片的制备及体外释放度 [J]. 华西药理学杂志, 2009, 24(1): 25-27.
- [13] 钟玲, 尹蓉莉, 李肖屹. 人参总皂苷渗透泵控释片的片芯处方研究 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(3): 515-517.
- [14] 李肖屹, 尹蓉莉, 钟玲, 等. 人参总皂苷渗透泵片体外释药的影响因素 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(4): 438-439.
- [15] 李肖屹, 尹蓉莉, 钟玲, 等. 人参总皂苷渗透泵片制备及体外释放度考察 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(1): 66-68.
- [16] 段洪云, 张胜, 朱鹏飞, 等. 三七总皂苷渗透泵控释片的研制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 6-10.
- [17] 胡鹏翼, 陈青阳, 郑琴, 等. 三七总皂苷微孔渗透泵控释片包衣对体外释药的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1346-1348.
- [18] 陈青阳, 胡鹏翼, 王文革, 等. 三七总皂苷微孔型渗透泵片体外释药数学模型的研究 [J]. 中成药, 2009, 31(4): 538-540.
- [19] 任文东, 邢建国, 王新春, 等. 香青兰总黄酮渗透泵片的制备及体外释药影响因素考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 13-16.
- [20] 任文东, 邢建国, 王新春, 等. 香青兰总黄酮渗透泵片的体外释放 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(11): 891-895.
- [21] 陈海亭, 尹蓉莉, 陈金玉, 等. 星点设计-效应面法优化山楂叶总黄酮微孔渗透泵控释片处方 [J]. 中成药, 2011, 33(10): 49-53.
- [22] 魏萍, 尹蓉莉, 李东芬, 等. 淫羊藿总黄酮微孔渗透泵控释片的制备及体外释药因素的考察 [J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(4): 78-81.
- [23] 张辉, 王文革. 赤芍总苷微孔渗透泵控释片的处方优化研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(19): 2185-2187.
- [24] 游本刚, 潘海敏, 许琼明, 等. 珍珠菜总黄酮渗透泵控释片的制备研究 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1266-1270.
- [25] 杨星钢. 复方中药精制冠心渗透泵控释制剂的设计与评价 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [26] 薛立安, 李元波, 郭丹丹, 等. 复方丹参泡腾性渗透泵片的制备及释药机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 848-851.
- [27] 方瑜, 史清文. 连萸总生物碱胃滞留双室渗透泵片的制备及体外释放度考察 [J]. 中药材, 2011, 34(5): 779-782.
- [28] 颜廷旭, 杨星钢, 高永生, 等. 星点设计-效应面法优化四逆散渗透泵片处方 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(21): 1986-1990.
- [29] 杨岩涛, 吴春英, 周晋, 等. 补阳还五缓释片的制备与体外同步释放研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(1): 1211-1214.
- [30] 吴晓丽, 王柏. 苦参素微孔渗透泵片的研制 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(1): 45-49.
- [31] 许小红, 廖丽云, 蒋婷. 三七总皂苷微孔渗透泵片释药机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 12-14.
- [32] Ozyazic M, Gokce E H, Ertan G. Release and diffusional modeling of metronidazole lipid matrices [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 63(3): 331-339.