

吖达帕胺微孔渗透泵片的制备与体外释药机制研究

连潇嫣, 李洪起, 王 博, 任晓文*

天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 目的 制备吖达帕胺微孔渗透泵片剂并研究其体外释药机制。方法 通过外观观察, 测定不同衣膜、片芯、介质等条件变化时的体外释放度, 考察其释药机制。结果 吖达帕胺微孔渗透泵片体外释药行为符合零级释药模型; 不同衣膜、片芯和渗透压介质对药物释放有显著影响; 释放介质的 pH 值、溶出方法和转速对药物释放无显著影响。结论 该片剂的释药动力主要为衣膜内外的渗透压差, 药物在渗透压驱动下经微孔释药。

关键词: 吖达帕胺; 微孔渗透泵片; 渗透压; 零级释放

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)06-0421-04

Preparation of indapamide Micro-porous Osmotic Pump Tablets and its release mechanism *in vitro*

LIAN Xiao-yan, LI Hong-qi, WANG Bo, REN Xiao-wen

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To prepare Indapamide Microporous Osmotic Pump Tablets (INDP MPOPT) and to study their *in vitro* release mechanism. **Methods** The *in vitro* release was determined with different coat films, tablet cores, release medium, and other changes in conditions, and the mechanism of release was studied. **Results** The *in vitro* release behavior of INDP MPOPT complied with zero order release rule. Different clothes film, cores, and osmotic pressures had significant influence on drug release. While the pH value of dissolution medium, dissolution method, and rotation speed had less effect. **Conclusion** The release kinetics derives from the difference of the osmotic pressure across the membrane and drug release is through the micropores in the coat film.

Key words: Indapamide (INDP); microporous osmotic pump tablets (MPOPT); osmotic pressure; zero order release.

吖达帕胺(indapamide, INDP)为磺胺类利尿药, 具有利尿和钙拮抗作用, 是一种强效、长效的降压药, 但长期服药可能导致低血钾症等不良反应。如将其制备成缓控释制剂, 则可以达到平稳降压、减轻药物不良反应的目的。渗透泵制剂是以渗透压为驱动力, 在一定时间内以零级释药为特征的药物制剂, 且其释放不受介质 pH 值、胃肠道蠕动等因素的影响, 更有利于保持体外释放与体内吸收的相关性, 是一种理想的口服控释制剂。但目前多应用于水溶性药物的研究, 且传统渗透泵制备方法设备要求高, 生产工艺复杂^[1-6]。

本实验以吖达帕胺为难溶性药物模型, 制备成工艺相对简单的微孔渗透泵片剂, 并对吖达帕胺微孔渗透泵片剂(INDP MPOPT)的药物释放机制进行研究。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

吖达帕胺(天津药物研究院药业有限责任公司, 批号 091203), 预胶化淀粉(湖州展望药业有限公司), 乳糖、聚乙二醇(北京凤礼精求商贸有限公司), 氯化钠(河北华晨药业有限公司), 羟丙甲纤维素(上海卡乐康公司), 硬脂酸镁(营口奥达制药公司), 醋酸纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司), 邻苯二甲酸二乙酯(天津市光复精细化工研究所), 95%乙醇溶液(天津天河化学试剂厂)

1.2 仪器

DP/30 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司), ZRS-4 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂制造), BY300A 型小型包衣锅(上海黄海药检仪器厂), LabAlliance 高效液相色谱仪(美国实验仪器公司)。

收稿日期: 2010-08-10

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2010CB735602)

*通讯作者: 任晓文(1966—), 女, 研究员, 主要从事药物新剂型及药物分析研究。Tel: (022)23006953

2 方法与结果

2.1 INDP MPOPT 的制备^[7]

2.1.1 片芯的制备 将 INDP 与促渗剂、助悬剂、填充剂、溶解度调节剂等辅料过 100 目筛,按处方量以等量递增法混匀,用 80%乙醇溶液制软材,24 目筛制粒,55 ℃干燥,20 目筛整粒,加适量硬脂酸镁,混匀,用 8 mm 浅凹冲压片,每片含 INDP 1.5 mg。

2.1.2 半透膜包衣 按处方量将醋酸纤维素溶于丙酮中,待溶解完全后加入处方量的增塑剂和致孔剂,混匀,即得。将片芯置于包衣锅内,保持片床温度约 30 ℃、包衣液喷速 5 mL/min、包衣锅转速 30 r/min 条件下包衣,使衣膜达到预定质量。包衣片在 40 ℃下固化 24 h,即得 INDP MPOPT。

2.2 体外累积释放度测定

按照释放度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 XC,第三法),以 250 mL 水为释放介质,转速 75 r/min,于每杯中投 1 片,依法操作,经 1、2、4、6、8、16 h,用 0.45 μm 滤膜过滤,取续滤液 1 mL,作为供试品溶液,并及时补加等温同体积释放介质;另精密称取 INDP 对照品适量,先加乙醇再加水稀释制成 6 μg/mL 溶液,作为对照品溶液,照《中国药典》2010 年版二部 INDP 有关物质测定色谱条件,进样 20 μL,测定峰面积,按外标法计算每片各时间点的累积释放度。

2.3 释药模型的拟合

将优选处方的释放曲线,以各释放时间点的实测数据,用常用的释药模型以释放度对时间进行拟合,求出符合该曲线的方程。用相关系数(r)判断拟合程度,结果见表 1。

表 1 释放曲线拟合结果

Table 1 Fitting analysis of release curve

释药模型	拟合方程	r
零级释放模型	$Y=6.163t+1.576$	0.995 9
一级释放模型	$\ln(100-Y)=-0.177t+4.887$	0.955 7
Higuchi 方程	$Y=25.436t^{1/2}-15.224$	0.966 3

将拟合所得方程的 r 进行比较, r 越接近 1,则拟合程度越高。从拟合结果看,药物释放最接近零级释放,然后依次是 Higuchi 方程和一级释放模型。

2.4 药物的释放过程^[8-9]

INDP MPOPT 由微孔膜包覆而成,衣膜上的微孔由致孔剂 PEG-400 溶解后形成微凸的片型,当与体液接触时 PEG-400 溶解脱落形成微孔,同时水分

透过半透膜或微孔逐渐进入片芯,部分药物及辅料溶解形成高渗溶液,其产生的膜内外渗透压差使片剂逐渐变圆,最后片芯溶解,片剂变为球状。在这个过程中药物经包衣膜上的微孔恒定释出,见图 1。

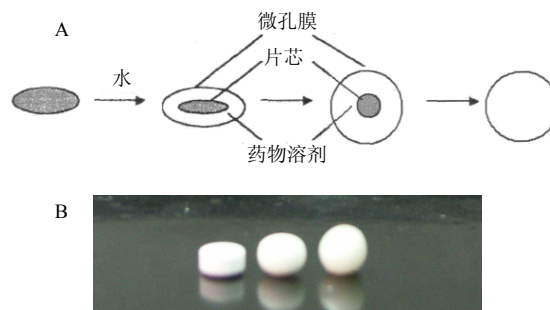


图 1 渗透泵片(A)和吲达帕胺微孔渗透泵片(B)释放形状的变化过程

Fig. 1 Release shape changes of osmotic pump tablet (A) and INDP MPOPT (B)

2.5 致孔剂对药物释放的影响

将同一批号的片芯分别用 CA/PEG-400/DEP 丙酮包衣液和 CA/DEP 丙酮包衣液包衣后,在相同释放条件下,测定释放度,考察 INDP MPOPT 的释药途径,结果见图 2。

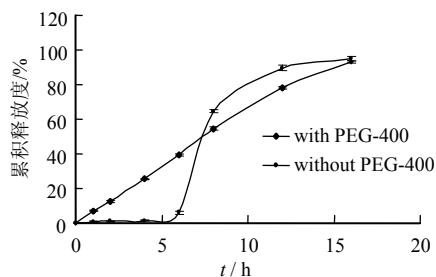


图 2 不同包衣液对 INDP MPOPT 释放的影响

Fig. 2 Release curves of INDP MPOPT with different coating solutions

结果表明,用 CA/PEG-400/DEP 丙酮包衣液包制的 INDP MPOPT 在 16 h 内恒速释药,而用 CA/DEP 丙酮包衣液包制的片剂在前 6 h 内基本不释药,6 h 后由于渗透压过大,衣膜破裂,导致片芯药物释放,呈非恒速释药。

2.6 促渗剂对渗透泵片释放度的影响

以微晶纤维素代替片芯中的乳糖和氯化钠,其他辅料和包衣处方不变,考察有无促渗剂对渗透泵片释放度的影响,结果见图 3。

结果表明,与含有渗透压促进剂的片芯相比,不含促渗剂的片剂在 16 h 内药物基本不释放。

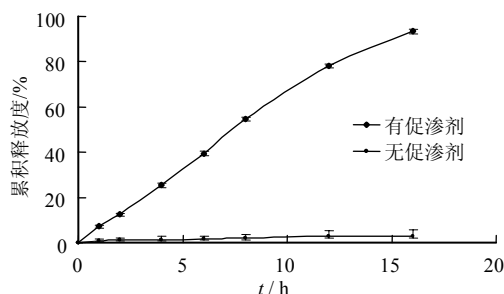


图3 促渗剂对 INDP MPOPT 释放的影响

Fig. 3 Release curves of INDP MPOPT with different penetration enhancers

2.7 不同渗透压介质的影响

作为以渗透压机制释药的制剂,其药物释放速率与膜内外的渗透压差密切相关。渗透压差降低,释放速率随之减慢^[10-11]。为验证本制剂是否以渗透压为主要释药动力,以不同浓度的氯化钠溶液代表不同渗透压的释放介质,考察药物在纯水和不同浓度的氯化钠溶液中的释放行为;同时测定 INDP 在不同浓度的氯化钠溶液中的平衡溶解度。结果见表2、图4。

表2 INDP 在不同浓度氯化钠溶液中的平衡溶解度
Table 2 Solubility of INDP in sodium chloride solutions at different concentrations

介质	浓度/(mol·L ⁻¹)	平衡溶解度/(mg·L ⁻¹)
水	—	77.5±0.7
氯化钠溶液	0.5	81.6±0.4
	1.0	53.1±0.8
	1.5	39.4±1.1

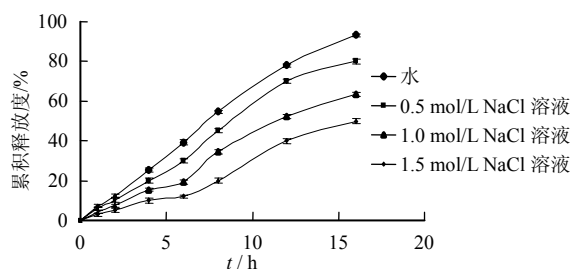


图4 不同渗透压介质中的释放曲线

Fig. 4 Release curves of INDP MPOPT with different osmotic pressures

结果可见,随着介质渗透压的增加(即 NaCl 溶液浓度的升高),药物的释放速率也随之降低,INDP 在上述释放介质中的平衡溶解度有降低趋势,但均满足漏槽条件。

2.8 介质流体动力学及 pH 值的影响

分别采用桨法和篮法,不同转速以及不同 pH 值释放介质进行释放度试验,考察介质流体动力学及 pH 值对药物释放的影响^[12-14]。结果显示,溶出度测定装置、转速和介质 pH 值变化对药物释放无显著影响。

3 讨论

3.1 释药模型的拟合

渗透泵制剂是一种理想的控释制剂,在一定时间内以零级释药为特征。对常用释药模型进行拟合,本片剂符合零级释药的渗透泵制剂特征。

3.2 药物的释放过程

通过外观观察,INDP MPOPT 在药物释放过程中逐渐膨胀,由片状变为球形,反映出当水透膜与片芯接触后,原辅料迅速溶解,在片芯内形成高渗溶液,使膜内外渗透压差加大,片剂外型逐渐变圆。

3.3 药物的释放途径

在对有无致孔剂 PEG 的两种衣膜考察中,用含有致孔剂包衣液包衣的片剂,当与水接触时,致孔剂遇水逐步溶解或脱落,在原位形成微小的释药孔,在膜内外渗透压差的驱动下,药物经释药孔释出;而不含致孔剂包衣液包衣的片剂,由于包衣材料醋酸纤维素不溶于水,其形成的膜为半透膜,只能通过水分,不能透过离子或药物,所以此片基本不释药。这也说明药物主要是通过微孔向外释药,透膜扩散的比例很小。

3.4 扩散机制的考察

在对有/无促渗剂片芯的考察中,不含促渗剂的片剂与水接触后,水分透过半透膜渗入片芯使原辅料溶解形成饱和溶液,同时水溶性致孔剂遇水溶解脱落形成微孔,但由于没有渗透压作用且半透膜不允许药物透过,药物只能在浓度梯度作用下经微孔扩散释出。由此试验,也正反映出经微孔扩散的药量很少,经微孔的扩散机制也不是本品释放的主要机制。

3.5 不同渗透压介质的影响

在对不同渗透压介质的考察中,随着介质渗透压的增加,膜内外渗透压差降低,药物的释放速率随之降低;通过溶解度测定,虽然随氯化钠浓度增加,INDP 平衡溶解度有所降低,但仍远大于释放度测定浓度,均满足漏槽条件,药物在各浓度介质中均能完全溶解。由此可见,药物释放速率的降低主要是由介质渗透压增加引起的,这进一步证明了本制剂以渗透压为主要释药动力机制。

3.6 介质流体动力学及 pH 值的影响

由 Fick's 扩散定律, 溶出装置和浆转速等流体动力学因素通常会对释药机制以扩散为主的制剂产生影响, 而以渗透压为主要释药机制的制剂受到的影响较小。由本研究结果表明, 溶出装置和浆转速对释药速率无明显影响, 这也证明了本渗透泵片是以渗透压释药机制为主, 扩散机制所占比例很小。

释放介质的 pH 值对本品释放无显著影响。这是因为包衣材料为半透膜且膜内处于高渗状态, 胃肠液中的离子不能透膜进入片芯, 因此释放介质对本品的释药行为影响较小, 片剂在 0.1 mol/L HCl 及磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 中的释药曲线与水中无明显差异。尤其 INDP 的溶解度呈 pH 依赖性, 如果盐酸进入片芯很可能对释放产生影响。本实验也从侧面反映了片芯内高渗状态的存在。

4 小结

通过模型拟合、外观变化, 用不含致孔剂的包衣液包衣、不含促渗剂的辅料压制片芯和不同渗透压的释放介质等条件对 INDP MPOPT 进行释放度测定, 说明了本微孔渗透泵片是主要以微孔为释药途径、渗透压为主要释药动力的一种控释制剂。通过体外释放度实验可知, 释放介质的 pH 值、溶出装置和搅拌浆的转速对该制剂的释药无影响。这些现象符合渗透泵型控释片的渗透压释药机制, 从侧面反映出 INDP MPOPT 以渗透压为主要释药动力, 同时说明了其释药过程不受胃肠道的 pH 值和胃肠蠕动的剧烈程度影响, 是理想的剂型。

综上所述, INDP MPOPT 的释药动力主要是膜内外的渗透压差, 即药物释放以渗透压机制为主, 药物在渗透压驱动下经微孔释药。INDP MPOPT 符合零级释药模型, 为控释制剂。

参考文献

- [1] 胡还甫, 衣伟锋, 余林岚. 渗透泵控释剂释药影响因素研究概况 [J]. 实用医药杂志, 2010, 27(1): 81-83.
- [2] Kumar G, Gupta D. Development and *in vitro* evaluation of osmotically controlled oral drug delivery system of carvedilol [J]. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2009, 1(2): 80-82.
- [3] 张继稳, 陈 军, 高美华, 等. 控释剂释药动力学评价理论研究 [J]. 中国药科大学, 2008, 39(1): 28-31.
- [4] 颜 琨, 梅兴国. 渗透泵给药系统设计原理、关键技术与发展动态 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(2): 92-94.
- [5] Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, *et al.* Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 73(3): 311-323.
- [6] Cath T Y, Childress A E, Elimelech M. Forward osmosis: principles, applications, and recent developments [J]. *J Membr Sci*, 2006, 281(1/2): 70-87.
- [7] 连潇嫣, 任晓文, 李洪起, 等. 明达帕胺微孔渗透泵片的设计与制备 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 397-402.
- [8] Wang C, Chen F, Li J Z, *et al.* A novel osmotic pump tablet using core of drug-resin complexes for time-controlled delivery system [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008, 128(5): 773-782.
- [9] Rao B P, Geetha M, Purushothama N, *et al.* Optimization and development of swellable controlled porosity osmotic pump tablet for theophylline [J]. *Tropical J Pharm Res*, 2009, 8(3): 247-255.
- [10] 宋金春, 以 盛, 吕 桦, 等. 磷酸川芎嗪微孔渗透泵片的研制及释药机制研究 [J]. 中国药房, 2008, 19(6): 420-424.
- [11] Liu H, Yang X G, Nie S F, *et al.* Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: Screening of formulation variables and *in vitro* investigation [J]. *Int J Pharm*, 2007, 332(1/2): 115-124.
- [12] 刘 辉, 张 宜, 符旭东, 等. 布地奈德固体分散体增溶型渗透泵片的研制及其释药机制 [J]. 中国药师, 2009, 12(1): 5-7.
- [13] 张 宇, 刘清飞, 罗国安, 等. 单硝酸异山梨酯渗透泵型控释片的制备及体外释药机制考察 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(21): 1784-1786.
- [14] 吴 敏, 周朝森, 高秀蓉, 等. 岩白菜素渗透泵片释药机理研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 861-863.