

口服渗透泵控释制剂的研究进展^Δ

安欣欣^{1*},周洪雷^{1#},李传厚¹,战妍妃¹,夏真真¹,张 茜¹,倪琳琳¹,孔晓妮¹,孙筱林²,褚新红²(1.山东中医药大学药学院,济南 250355;2.济南三株医药生物研究所,济南 250100)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3165-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.30

摘要 目的:为口服渗透泵控释制剂的开发提供思路与方法。方法:以“渗透泵”“缓控释制剂”“单成分”“多组分”“Osmotic pump”“Sustained and controlled release preparation”“Single component”“Multi components”等为关键词,组合查询2003—2018年在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等国内外数据库中收录的关于口服渗透泵的研究文献,从释药原理与种类、适用的药物类型两方面对其研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献914篇,其中有效文献28篇。口服渗透泵控释制剂由片芯和包衣膜组成,分为单层渗透泵和双层渗透泵两种。半透膜的选择、释药孔隙的多少与大小以及药物浓度是影响单层渗透泵片是否能够零级释药的关键;双层渗透泵片因助推层含有促渗透物质,其释药速度与促渗透物质的水合度也有关系。适宜制成渗透泵制剂的药物类型包括心血管系统用药、呼吸系统用药、内分泌系统用药、精神类疾病用药等化学药以及中药单一成分、有效部位和复方等。口服渗透泵控释制剂作为缓控释制剂的代表,具有生物利用度较高、毒副作用小、体内外相关性好等优点,具有广阔的开发前景。

关键词 口服渗透泵;控释制剂;研究进展

近年来,随着人们对于药品需求的提高和制剂技术的发展,缓控释制剂的研发成为一大热门。缓控释制剂的出现,能够大大减少患者的服药次数,降低血药浓度

的波动,减少峰谷现象带来的不适,同时能够提高患者依从性,是有长期服药需求患者的福音。目前,缓控释制剂的剂型主要有骨架片、渗透泵片、胃滞留制剂和结

- [49] 刘瑞芬. 曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(24): 127-128.
- [50] 李道鸿. 曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J]. 当代医学, 2012, 18(34): 54-55.
- [51] 游崇进. 曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J]. 佳木斯教育学院学报, 2013, (9): 453-454.
- [52] 王应忠. 曲美他嗪联合稳心颗粒治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J]. 医药前沿, 2013. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1752.2013.20.025.
- [53] 赵晓静, 牛连英, 周辰光, 等. 曲美他嗪与稳心颗粒联合治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(7): 1327-1330.
- [54] 库德热提·艾比布拉. 稳心颗粒联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(8): 954-957.
- [55] 钱大昕. 稳心颗粒治疗老年人不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(9): 550-551.
- [56] 王晓静. 稳心颗粒在治疗不稳定型心绞痛中的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(35): 149-150.
- [57] 祁萍. 稳心颗粒治疗室性早搏32例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(8): 49.
- [58] 叶富. 步长稳心颗粒治疗心律失常63例临床观察[J]. 中外健康文摘, 2013, 10(1): 204-204.
- [59] CHEN Y, NIE SP, GAO H, et al. The effects of Wenxin keli on P-wave dispersion and maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. DOI: 10.1155/2013/245958.
- [60] CHEN Y, XIONG X, WANG C, et al. The effects of Wenxin keli on left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. DOI: 10.1155/2014/242589.
- [61] LI M, QIU RJ, TIAN GH, et al. Wenxin keli for ventricular premature complexes with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Complement Ther Med*, 2017, 8(33): 85-93.

Δ 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2015HM080);山东省重点研发计划项目(No.2017GSF19105)

* 硕士研究生。研究方向:中药及复方活性成分与质量控制。E-mail:529527086@qq.com

通信作者:教授,博士后。研究方向:中药及天然药物的有效成分与质量控制。E-mail:zhouhongleitcm@163.com

(收稿日期:2018-08-01 修回日期:2018-10-08)

(编辑:孙 冰)

肠定位制剂等,而其中的渗透泵片被誉为最为理想的口服缓控释剂型。笔者以“渗透泵”“缓控释剂”“单成分”“多组分”“Osmotic pump”“Sustained and controlled release preparation”“Single component”“Multi components”等为关键词,组合查询2003—2018年在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等国内外数据库中发表的关于口服渗透泵的研究文献。结果,共检索到相关文献914篇,其中有效文献28篇。现从其释药原理与种类、适用的药物类型等方面对其研究进展进行综述,为相关制剂的开发提供思路与方法。

1 释药原理与种类

口服渗透泵多由片芯和包衣膜两部分组成,通常按其结构特点可以分为单层渗透泵和双层渗透泵两种。

1.1 单层渗透泵

单层渗透泵的原理较为简单,多为水溶性药物与渗透促进剂相结合,制成片芯,再外包一层半透膜,膜上打孔一个或多个。患者口服后,渗透泵在胃肠道内遇水时,水分可透过孔隙进入片芯,与药物和渗透压活性物质相溶,形成药物的饱和溶液或者混悬液,通过溶胀的压力和渗透压,将药液经半透膜泵出并释放。单层渗透泵的释药机制可用下式^[1]表示:

$$dM/dt = kA\Delta\pi C_s/L$$

其中, dM/dt 为药物的溶出速度或释放速度, k 为膜的穿透常数, A 为膜的表面积, $\Delta\pi$ 为溶液的渗透压差, C_s 为药物的溶解度, L 为膜的厚度。公式右侧的 k 、 A 、 $\Delta\pi$ 、 L 均为常数,由此可以看出,药物的恒速释放与释药孔隙、溶液的渗透压差、药物的溶解度和膜的厚度有关,故半透膜的选择、释药孔隙的多少与大小以及药物浓度是影响单层渗透泵片是否能够零级释药的关键。黄瑜等^[2]制备了延胡索乙素单层渗透泵片,采用泡腾技术为释药提供动力、固体分散体技术提高延胡索乙素的溶解度,经优化后的处方释药曲线符合零级释药特征。王汝兴等^[3]制备的黄芩苷单层渗透泵片在不同介质中的累积释放度均达到80%以上,通过单因素及正交试验确定了促渗剂、致孔剂和包衣增重的用量,使其能够在12 h内恒速释药。李跃男等^[4]通过单因素试验对抗心绞痛药盐酸曲美他嗪的单层渗透泵片制备工艺进行了优化,确定了片芯氯化钠(NaCl)、聚氧乙烯(PEO)、填充剂和包衣增重质量,并进行了Beagle犬体内的药动学研究。结果显示,该渗透泵片的平均相对生物利用度高达98.7%。Khan ZA等^[5]制备了枸橼酸乙胺嗪单层渗透泵片,片芯选用甘露醇等水溶性化合物作辅料;体外试验表明,该片剂稳定性较好,制备工艺简单,适合于大规模工业生产。

单层渗透泵中,研究最多的一种类型即微孔膜渗透泵,释药原理与其他单层渗透泵基本一致,不同之处在

于微孔膜渗透泵在制备时需将致孔剂与膜材料相融合,且免去了打孔的操作。患者口服后,致孔剂遇水后使膜材料自动形成微孔,从而使药物持续释放。方瑜等^[6]制备了苦参碱微孔膜渗透泵片,以甘露醇-乳糖(1:1, m/m)制备致孔剂,释放曲线具有明显的控释特征。吴先闯等^[7]选用聚乙二醇4000(PEG4000)为致孔剂,采用包合技术制成羟丙基- β -环糊精-槲皮素包合物,提高了槲皮素的溶解度,并维持其相对稳定的血药浓度,由此减少由血药浓度波动引起的肝肾损伤。

1.2 双层渗透泵

双层渗透泵与单层渗透泵的差异在于双层渗透泵的片芯是由含药层和助推层两部分组成,再外包半透膜。其中,含药层一侧具有释药小孔,适合于水溶性过大或过小的药物。服药后,水分透过半透膜进入含药层和助推层,含药层药物遇水溶解,形成均一溶液;助推层物料遇水后膨胀,产生的压力将药液通过释药小孔推出,达到持续释放药物的目的。双层渗透泵因助推层含有促渗透物质,其释药速度与促渗透物质的水合度也有关系,故其释药机制较为复杂,可用下式^[8]表示:

$$dM/dt = (Q+F)F_0C_0$$

其中, dM/dt 为药物的溶出速度或释放速度; Q 和 F 分别为进入助推层内的渗透体积流量和进入含药层的体积速率,两者均与促渗透物质的水合度有关; F_0 为含药层内药物所占体积分数, C_0 为系统疏松的固定浓度。柴丽青等^[9]将微粉化增溶技术应用到尼莫地平双层渗透泵控释片的工艺中,大大提高了尼莫地平的体外溶解度,成功制备出了尼莫地平微粉化物双层渗透泵控释片,其符合零级释药特征。邱阳等^[10]通过使用介孔材料SBA-15增加了难溶性药物非洛地平的水溶性,使非洛地平双层渗透泵片的生物利用度大大提高。胡涛^[11]制备了盐酸哌甲酯双向控释渗透泵片,经单因素考察得到最佳处方,最终所制片剂可在0~2 h内快速释药,10 h内释药速度符合零级释药规则。刘瑜新等^[12]制备了氢溴酸高乌甲素双层渗透泵片,解决了氢溴酸高乌甲素临床用药安全范围窄、需频繁给药的问题,降低了非成瘾性镇痛药的临床用药频率。

2 适用的药物类型

药物是否适宜制成渗透泵要从生物半衰期、溶解度、吸收规律、用药剂量、药效等多方面进行考察。

2.1 适宜制成渗透泵制剂的化学药类型

2.1.1 心血管系统用药 作为21世纪人类疾病致死头号杀手的心脑血管疾病^[13],具有发病率高、致残率高、病死率高、复发率高、并发症多等特点,因此用于治疗该类疾病的药物需要具有药效时间长、作用平稳等特征。硝苯地平作为临床常用药,其溶解度较差且生物半衰期

短,口服后 3 min 即可在血浆中检测到,1 h 后血药浓度即可达到峰值, $t_{1/2}$ 为 4 h,具有迅速而强效的扩张血管作用,易引起血压波动。李佳等^[14]采用乙基纤维素包衣,将硝苯地平制成双层渗透泵控释片,并考察其累积释放度和相似因子,结果符合零级释药特征,24 h 内可完全释药,具有药效平稳、作用时间长等优点。卡托普利是一种血管紧张素转化酶抑制剂,也是临床常用的降压药之一,一般口服 15 min 后起效,服药 1 h 后血药浓度可达峰值, $t_{1/2}$ 为 4 h,生物利用度约为 60%。徐璐等^[15]通过单因素试验制备了卡托普利单层渗透泵控释片,并采用综合评分法对其体外释放特性进行评价,结果显示,自制卡托普利渗透泵控释片的药物释放速度受羟丙基甲基纤维素的用量及渗透压活性物质的用量影响较大,与溶出方法、介质的 pH 值和搅拌浆的转速无关。

2.1.2 呼吸系统用药 呼吸系统疾病是常见的疾病之一。沙丁胺醇为呼吸科常用药,可以选择性地作用于支气管平滑肌,从而起到平喘的作用。其传统片剂与胶囊剂疗效虽好,但普遍伴有多种不良反应,且服药次数较多,夜间服药不方便;气雾剂的生物利用度仅为 10%,吸入后 5 min 内起效,1 h 后血药浓度可达峰值, $t_{1/2}$ 为 4 h。上述传统制剂均无法同时满足药效持续时间长、血药浓度稳定、服药方便等要求。郭晓燕^[16]对硫酸沙丁胺醇进行了渗透泵型缓释片的处方工艺优化设计。体外释放度曲线考察结果显示,硫酸沙丁胺醇渗透泵型缓释片能够代替同类进口产品,其 12 h 内释放曲线符合零级释药规律,达到了减少服药次数、药效持续稳定的目的。此外,马银玲等^[17]采用 Box-Behnken 法优化了盐酸氨溴索夹芯渗透泵片的处方,其体外释放试验结果与模型的预测值接近。

2.1.3 内分泌系统用药 近年来,糖尿病的全球发病率持续走高,发展中国家的患者人数远大于发达国家,我国的糖尿病患者人数也在伴随着经济的飞速发展持续上升。糖尿病作为终身性疾病,需要长时间服药,给患者的生活带来诸多不便,因此降糖药的新剂型研究和新药研究迫在眉睫。柳杨等^[18]对盐酸吡格列酮和盐酸二甲双胍缓释片进行了研制,与参比制剂相比,自制片剂具有相似的释药曲线,且符合零级释药特征,可使药物持续释放 8~10 h,维持了较为平稳的血药浓度,减少了患者的服药次数,且降低了工艺成本。尹飞^[19]优化了盐酸二甲双胍渗透泵型控释片的衣膜组成,由于聚乙二醇的种类、用量及包衣增重均会对释药产生影响,经处方优化后其达到了满意的体外释放度。

2.1.4 精神类疾病用药 精神类疾病给患者及其家属的日常生活都带来了一定的负担,患者常常出现悲观厌世等消极情绪抵抗治疗,采用新剂型可以减少患者的服

药次数,提高其依从性。盐酸安非他酮是一种抗抑郁药,高欣^[20]自制了盐酸安非他酮渗透泵控释片,在包衣工艺参数固定的条件下,对片芯组成、制备工艺、衣膜处方等方面进行了单因素考察。结果显示,该自制片剂的体内外相关性良好,能够维持血药浓度小幅波动,减少了服药次数。曹焱等^[21]对盐酸帕罗西汀双层渗透泵片应用流化床制粒技术进行了优化,结果显示,自制片剂与参比制剂体外释放曲线基本一致,两者在 Beagle 犬体内的药动学参数无统计学差异。

2.2 适宜制成渗透泵制剂的中药类型

2.2.1 中药单一成分 渗透泵技术最初被应用于中药时,研究对象即为中药材中的单一成分,目的在于提高难溶性中药材单一成分的溶解度。其通常选用的渗透压活性物质包括乳糖、果糖、葡萄糖等。杜利月等^[22]对难溶性成分冬凌草甲素进行了渗透泵片的工艺考察,采用固体分散技术分别制成了单层和双层两种渗透泵片,结果,两种剂型均可持续稳定地恒速释放药物,延长了药物体内滞留时间,能够提高药物在体内的溶解度和生物利用度,同时降低其毒副作用。邓向涛等^[23]采用包合技术制备了黄芩素包合物单层渗透泵片并进行了溶出行为考察,通过正交试验得到了最优处方。黄芩素的溶解度差,目前市售片剂需要每日 3~4 次、每次 1~2 片服用,而制成单层渗透泵片可以提高黄芩素的溶解度,减少了服药次数,大大提高了患者的依从性。

2.2.2 中药有效部位 对中药有效部位进行制剂研发,与中药单一成分相比,可更好地展现中医药特色,发挥其多成分、多途径、多靶点的用药特点。中药有效部位制剂不仅可为中药复方制剂的研制提供依据,而且能够推动中医药与现代制剂技术的有效结合。白芍总苷在胃肠道内各处均有吸收且市售口服制剂效果显著,但需每日口服 2~3 次。吴先闯等^[24]对白芍总苷微孔渗透泵片的处方进行了优化,其体外累积释放度达到了 90%,实现了多组分的同时释放,减少了服药次数,可更好地发挥其药效。赵俊霞^[25]采用单因素考察及威布尔模型拟合法提高了广金钱草总黄酮的溶解度,并应用星点设计-效应面法对处方工艺进行了优化,确定了广金钱草总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片的处方及工艺,并对其释药曲线进行了模型拟合,结果表明,该片剂稳定性良好。

2.2.3 中药复方 中药复方因其药效物质复杂、半衰期等参数不定等特点,在制剂研究中应注重对其整体性、系统性的保持。周昌妮等^[26]对复方葛黄微孔渗透泵片的处方进行了优化,优化后的制剂释药稳定、工艺可行,可为中药复方口服渗透泵制剂的生产提供研究模型。复方中的黄连总生物碱水溶性较差,而优化后的微孔渗

透泵片有望控制其复方制剂的半衰期。刘辉等^[27]制备了元胡止痛双层渗透泵片,提高了其有效成分延胡索乙素的溶解度,药效稳定,减少了患者的服药次数,提高了患者的用药安全性与依从性,且其释药行为符合零级特征。该剂型适宜于现代化工业生产。Yang YT等^[28]对补阳还五汤进行了单层渗透泵片的制备,将药物粉末与辅料微晶纤维素、氯化钠相混合进行制剂,并测定其9 h内的释放度,结果显示,该渗透泵片中大多数成分均能整体受控。

3 结语

口服渗透泵控释制剂以其服用方便、毒副作用小等优势而被国内外专家学者广泛关注,其释药行为不受胃肠道活动、食物以及环境pH值的影响,具有较好的体内外相关性,能够持续稳定地释药,减少服药次数,提高患者依从性,使血药浓度维持稳定,避免峰谷现象的产生,从而降低毒副作用。故口服渗透泵控释制剂具有广阔的开发前景。

参考文献

[1] LAXMINARAYANAIAH N. *Transport phenomena in membranes*[M]. New York:Academic Press, 1969:247-248.

[2] 黄瑜,付聪,薛冰,等. 延胡索乙素单层渗透泵片的制备及体外评价[J]. 海南大学学报(自然科学版), 2017, 35(4):337-344.

[3] 王汝兴,于海龙,薛禾菲,等. 黄芩苷单层渗透泵片的制备工艺及体外释药行为研究[J]. 中国药房, 2017, 28(1): 107-110.

[4] 李跃男,王雨薇,朱志红,等. 抗心绞痛药盐酸曲美他嗪单层渗透泵控释片的制备及其释药影响因素的考察[J]. 中南药学, 2016, 14(3):225-229.

[5] KHAN ZA, TRIPATHI R, MISHRA B. Floating elementary os-motic pump tablet (FEOPT) for controlled delivery of di-ethylcarbamazine citrate: a water-soluble drug[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 12(4):1312-1323.

[6] 方瑜,向柏,潘振华,等. 苦参碱微孔膜渗透泵片的制备及体外释放度的考察[J]. 中成药, 2010, 32(5):750-753.

[7] 吴先闯,郝海军,宋晓勇,等. 槲皮素包合物微孔渗透泵片制备工艺[J]. 中成药, 2015, 37(6):1205-1209.

[8] SWANSON DR, BARCLAY BR, WONG PSL, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system[J]. *Am J Med*, 1987, 83(6B):3-9.

[9] 柴丽青,阎爱荣. 尼莫地平微粉化物双层渗透泵控释片的制备[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(1):31-35.

[10] 邱阳,吴超,赵宗哲,等. SBA-15增溶非洛地平的双层渗透泵片的制备[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(7):823-829.

[11] 胡涛. 盐酸哌甲酯双相控释渗透泵片的制备工艺研究

[J]. 中国药师, 2017, 20(5):832-836.

[12] 刘瑜新,吴先闯,郝海军,等. 氢溴酸高乌甲素双层渗透泵控释片的制备与处方优化[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(3):316-321.

[13] 刘东方,申广彬. 中药抗血小板聚集的研究[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(10):73-76.

[14] 李佳,郭玲,宋旭,等. 硝苯地平双层渗透泵控释片的制备[J]. 华西药学杂志, 2015, 30(1):18-21.

[15] 徐璐,李三鸣,吴顺芹. 卡托普利渗透泵控释片的制备及体外释放度考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(6): 395-398, 408.

[16] 郭晓燕. 硫酸沙丁胺醇渗透泵型缓释片的制备及质量控制[D]. 天津:天津大学, 2010.

[17] 马银玲,赵锋,庞国勋,等. Box-Behnken法优化盐酸氨溴索夹芯渗透泵片的处方[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(12):1006-1013.

[18] 柳杨,李辉,张宵翔,等. 盐酸吡格列酮/盐酸二甲双胍缓释片的研制[J]. 生物学杂志, 2015, 32(3):88-92.

[19] 尹飞. 盐酸二甲双胍渗透泵型控释片的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2003.

[20] 高欣. 盐酸安非他酮渗透泵控释片的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2006.

[21] 曹焱,张国松,严轶东,等. 盐酸帕罗西汀肠溶缓释片的研制及体内外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(6): 861-868.

[22] 杜利月,郭留城,郝海军,等. 冬凌草甲素渗透泵片制备工艺研究及体外评价[J]. 中药材, 2018, 41(1):173-176.

[23] 邓向涛,郝海军,韩茹,等. 黄芩素包合物单层渗透泵片制备工艺研究[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(5): 513-517.

[24] 吴先闯,郝海军,宋晓勇,等. 白芍总苷微孔渗透泵片的研制及体外同步释放性研究[J]. 中药材, 2016, 39(2): 363-366.

[25] 赵俊霞. 广金钱草总黄酮固体分散体微孔渗透泵控释片的研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.

[26] 周昌妮,冯青云,徐如冰,等. 星点设计-效应面法优化复方葛黄微孔渗透泵片的处方组成[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10):20-24.

[27] 刘辉,张婧. 元胡止痛渗透泵片的制备和处方优化[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(23):2083-2088.

[28] YANG YT, WU CY, ZHOU J, et al. Study on preparation and in vitro sustained release of Bu-Yang-Huan-Wu sustained-release tablet[J]. *World Sci Technol*, 2012, 14(1): 1211-1214.

(收稿日期:2018-05-13 修回日期:2018-10-06)

(编辑:孙冰)