

# 难溶性药物渗透泵制剂制备工艺的研究进展

凌静\*, 戚虎昶, 傅翔, 卢芳芳(南京军区杭州疗养院, 杭州 310007)

中图分类号 R943;R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)05-0464-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.05.27

**摘要** 目的:综述难溶性药物渗透泵制剂制备工艺的研究进展。方法:查阅2003-01-01至2013-04-30国内外涉及难溶性药物渗透泵制剂制备的相关文献,从增加药物溶解度、增强机械穿透系数、增大渗透压差3个方面总结了制备工艺的研究进展。结果与结论:增加药物溶解度可以通过加入 $\beta$ -环糊精、酸碱性物质、制备泡腾渗透泵片等方式实现;增强机械穿透系数可通过采用不对称膜、制备微孔渗透泵等方式实现;增大渗透压差可通过制备单层高分子、双层、三层渗透泵片或者双室渗透泵片来实现。随着新辅料和新技术的应用,难溶性药物特别是治疗指数低、半衰期短的药物制备成渗透泵制剂的工艺将不断创新。

**关键词** 难溶性药物;渗透泵制剂;制备工艺;研究进展

渗透泵制剂是以渗透压作为活性药物的释放动力,以零级动力学控制药物释放的一种制剂。传统的药物制剂会受食物、胃肠道的pH值、酶、胃肠蠕动等因素影响,导致一些药物的口服生物利用度很低<sup>[1]</sup>;而渗透泵制剂的释药行为不受上述因素影响,药物以零级速率释放从而使因血药浓度波动而产生的不良反应降低到最小。可以说渗透泵是最有前途的药物控释系统。而对于一些原本治疗指数低的难溶性药物来说,制备成渗透泵制剂,也是增加溶解度、提高生物利用度的一条途径。

目前,国内外对难溶性药物渗透泵制剂的制备工艺研究不断取得新的进展,为此,笔者以“渗透泵”“Osmotic pump”为关键词,检索2003-01-01至2013-04-30中国知网、PubMed数据库,对这些研究进展加以综述。

## 1 增加药物的溶解度

### 1.1 加入 $\beta$ -环糊精

$\beta$ -环糊精包合技术是常用的提高难溶性药物溶解度的方法之一,适合难溶性药物。

吴敏等<sup>[2]</sup>采用饱和水溶液法制备岩白菜素 $\beta$ -环糊精包合物,结果表明岩白菜素 $\beta$ -环糊精包合物与岩白菜素原料相比,溶解度显著提高;进而将岩白菜素 $\beta$ -环糊精包合物制备成单层渗透泵型控释片,最后所得片剂释药度达90%以上。

### 1.2 加入酸碱性物质

许多难溶性药物的溶解度具有pH依赖性,在中性水溶液中不溶解的药物,在特定的pH条件下溶解度往往能有所提高,因此一些药物与有机酸或碱混合后,能够使得这些药物得到增溶。

\*\*\*\*\*

to detect adverse drug reactions in ambulatory care notes [J]. *Qual Saf Health Care*, 2007, 16(2):132.

[25] Jha AK, Laguette J, Seger A, et al. Can surveillance systems identify and adverse drug events? A prospective evaluation of a commercial application[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2008, 15(5):647.

[26] Long AL, Horvath MM, Cozart H. Tailoring adverse drug event surveillance to the paediatric inpatient[J]. *Qual Saf Health Care*, 2010, 19(5):1.

[27] Forster AJ, Jennings A, Chow C, et al. A systematic review to evaluate the accuracy of electronic adverse drug event detection[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2012, 19(1):31.

[28] 庞云丽, 欧阳亮, 胡剑超. 微机报警药物有利于医院集中监测药物不良反应[J]. *中国药房*, 2001, 12(10):616.

[29] 王远航, 刘皈阳, 张艳君, 等. 住院患者药品不良反应自动化监测技术探讨[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(2):70.

[30] 陆晓彤, 刘海涛, 张健. 基于医院信息系统的肝酶升高药品不良反应自动监测系统研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(22):2080.

[31] 潘雁, 许海静, 朱珺, 等. 化疗药物血液学不良反应监测软件的设计及应用[J]. *中国药房*, 2011, 22(1):87.

[32] 陈超, 郭代红, 薛万国, 等. 住院患者药品不良事件主动监测与评估警示系统的研发[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(7):411.

[33] 耿魁魁, 刘圣, 沈爱宗, 等. 医院信息系统中药品不良反应主动监测系统的构建[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(14):1147.

[34] Tam KW, Kwok KH, Fan YM, et al. Detection and prevention of medication misadventures in general practice[J]. *Int J Qual Health Care*, 2008, 20(3):192.

[35] Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart H, et al. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2006, 13(4):372.

\* 副主任医师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0571-87348150。E-mail: yfwang1@163.com

(收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-11-14)

陈军等<sup>[9]</sup>以阿替洛尔为模型药物,在处方中加入酒石酸,结果在酒石酸溶液中阿替洛尔的溶解能力大幅度提高,制备的阿替洛尔单层芯渗透泵片能在24 h内以零级速率释放药物,其中优化处方所制片剂的累积释放度可达80%。马锐等<sup>[4]</sup>制备盐酸尼卡地平的单层渗透泵片,结果发现柠檬酸能显著提高盐酸尼卡地平的溶解度,盐酸尼卡地平单层渗透泵片24 h药物累积释放度在95%以上,且符合零级释药模型。

### 1.3 制备泡腾渗透泵片

一些传统中药复方中含有各种酸性的难溶性有效成分,可加入碳酸氢钠和其他必要辅料制成泡腾渗透泵制剂。

薛立安等<sup>[6]</sup>制备了复方丹参泡腾性渗透泵片,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,因此直接加入碳酸氢钠形成泡腾剂,制备渗透泵片。结果发现5种有效成分以相近的释药规律释药,在渗透压和泡腾作用下,药物能够在12 h内以零级速率完全释放药物。

### 1.4 制备自乳化渗透泵片

自乳化渗透泵片是一种新型的渗透泵片,它将自微乳化技术的优势和渗透泵的优势相结合,提高了难溶性药物的生物利用度,适用于难溶性药物。

Wei L等<sup>[6]</sup>将卡维地洛制备成自乳化渗透泵片,首先将卡维地洛制备为自乳化系统,然后通过各种步骤制片。大大简化了难溶性药物制备成双层或三层渗透泵的工艺,药物12 h的累积释放度达85.18%,解决了难溶性药物制备成初级渗透泵(EOP)时释放不完全的问题。

## 2 增加膜的机械穿透系数

### 2.1 采用不对称膜

不对称膜是一种断面结构不对称的膜,不崩解并具有较高的水通透性,可促进难溶性药物的释放。Philip AK等<sup>[7]</sup>对制备的不对称膜渗透泵胶囊研究发现,不对称膜的表层为肠溶性保护膜,而基底层为不溶性缓释层,保证药物在小肠中缓释12 h。不对称膜渗透泵兼具不对称膜和渗透泵的优点:渗透泵制剂的释药行为不受pH、酶、胃肠蠕动、食物等因素影响,药物以零级速率释放;而不对称膜较高的水通透性则可明显加快难溶性药物的释药速率<sup>[8]</sup>。

Chauhan CS等<sup>[9]</sup>制备了氟比洛芬的不对称膜渗透泵胶囊,发现未加入增溶剂十二烷基硫酸钠(Sodium lauryl sulfate, SLS)时,9 h的释药<10%;加入SLS后,药物的释药率达到了75%。Choudhury PK等<sup>[10]</sup>制备了氟比洛芬的不对称膜渗透泵胶囊,发现当不加SLS时,释放不到10%;当加入SLS后,释放最大可达72%,并且释放速率随着致孔剂和SLS的用量增加而增大。Guan J等<sup>[11]</sup>制备了法莫替丁的不对称膜胃部滞留渗透泵胶囊,药物释放完全,且呈零级释放。

### 2.2 制备微孔渗透泵制剂

微孔渗透泵片是以药物、渗透压促进剂及辅料压制片芯,包上控释膜而成。其优势<sup>[12]</sup>除了制备工艺简单、生产成本低等之外,还在于其自身具有许多微孔,而不必激光打孔。药物从整个膜表面释放而不是单孔释放,因此对胃的刺激也得以减少<sup>[13]</sup>,适用于对胃有刺激性的药物。

如对卡维地洛微孔渗透泵颗粒的制备<sup>[14-15]</sup>,张建林等制备了卡维地洛微孔渗透泵颗粒,结果药物12 h内累积释放度可达71.90%。

## 3 增加渗透压差

### 3.1 制备单层高分子渗透泵片

单层高分子渗透泵片适合于难溶性药物,其往往采用促渗透高分子聚合物。促渗透高分子聚合物是具有遇水强烈膨胀或溶胀特性的亲水性聚合物,利用其在体内与体液接触后产生的推动力将含药层推出释药小孔,从而达到完全、零级速率释药的目的<sup>[16]</sup>,主要有聚氧乙烯和聚乙烯吡咯烷酮等。

陈方伟等<sup>[17]</sup>研究附子理中汤渗透泵片的制备工艺,发现聚乙烯吡咯烷酮用量为5%时,渗透泵片的释放行为最好,粉体平均溶出速率分别为0.56 mg/(min·cm<sup>2</sup>);并发现聚乙烯吡咯烷酮可以增加粉体的固有溶出速率和扩散速率,但是由于聚乙烯吡咯烷酮不溶于水,所以对药物的溶出会有阻滞作用。

### 3.2 制备双层渗透泵片

双层渗透泵控释片,又称推挽式渗透泵片(The push-pull osmotic pump controlled release tablets, PPOP)。其由含药层、助推层、包衣膜和释药孔组成。在释药过程中,水透过包衣膜进入片芯,含药层、助推层由外向内逐渐水化。助推层水化逐渐膨胀可将含药层水化形成的混悬液经释药孔推出,直至释药完全<sup>[18-19]</sup>,适用于难溶性药物。

Liu LX等<sup>[20]</sup>制备硝苯地平的双层渗透泵控释片,实现了24 h零级释放,累积释放度为81.5%。何燕等<sup>[21]</sup>以难溶性灯盏花素为模型药物制备了双层渗透泵控释片,其释药速度主要受助推层中氯化钠、高分子聚氧乙烯、羟丙基甲基纤维素(HPMC)及包衣膜中致孔剂用量、包衣增重等因素的影响;其体外释药曲线在2~14 h内零级特征明显,平均释药量为4.39 mg/h。赵锋等<sup>[22]</sup>制备了盐酸氨溴索双层渗透泵控释片,其12 h内零级释药特征明显,释药完全(90%),体外释药行为不受片芯直径、硬度、转速及释放介质pH的影响。Malaterre V等<sup>[18]</sup>研究伊拉地平PPOP,发现水合过程和药物释药过程的关键参数是载药量、渗透活性物质的量以及环氧乙烷(PEO)的相对分子质量。Malaterre V等<sup>[19]</sup>的相关研究还指出,PPOP的处方设计应该主要关注3个参数,即渗透活性物质氯化钠的用量、药物层的聚合物相对分子质量以及包衣膜中的聚乙二醇(PEG)含量。另外有学者<sup>[23-24]</sup>设计了用于制备难溶性药物双层渗透泵片的处方设计专家系统,并利用该系统设计了法莫替丁的双层渗透泵片,其24 h内累积释放度达到78%以上。

### 3.3 制备三层渗透泵片(夹芯渗透泵片)

单室三层渗透泵片(夹芯渗透泵片)的片芯为三层片,一层为推动层,上下两层为含药层,外面包一层半透膜,并在上下两面打孔,适用于容易刺激局部胃黏膜的药物<sup>[25]</sup>。

Kumaravelrajan R等<sup>[25]</sup>制备了同时释放硝苯地平和酒石酸美托洛尔的夹芯渗透泵片,发现最佳处方所制片剂可以在16 h内同时零级释放两种药物。

### 3.4 采用双室渗透泵片

将双层片包衣,并用适当方法打孔,可制成双室渗透泵片。双室渗透泵片可以使药物以混悬液的形式释放,适用于难溶性药物。

方瑜等<sup>[26]</sup>制备了黄连和吴茱萸总生物碱的胃滞留双室渗透泵片,并考察其体外释药度。结果发现,最佳处方为采用PEO( $M_w$  5 000 000)与HPMC质量比为4:1的混合物为膨胀剂,总用量50 mg,助推层渗透剂氯化钠用量为20 mg,包衣

液中致孔剂 PEG400 用量与醋酸纤维素用量质量比为 1:10; 药物释药行为符合零级方程, 具有明显的控释特征。

#### 4 结语

近年来, 难溶性药物渗透泵制剂的制备工艺研究不断取得新的进展, 各种新技术层出不穷。在增加药物溶解度方面, 有加入 $\beta$ -环糊精增溶、加入酸碱性物质增溶、制备泡腾渗透泵片增溶以及制备自乳化渗透泵片增溶等; 在针对增加膜的机械穿透系数方面, 有采用不对称膜和制备微孔渗透泵制剂等; 在增加渗透压差方面, 则有制备单层高分子渗透泵片、双层渗透泵片、三层渗透泵片以及双室渗透泵片等。随着各种新技术和新辅料的应用, 难溶性药物的渗透泵制剂研究将不断迎来新进展, 将有更多的难溶性药物, 特别是治疗指数低、半衰期短的药物被制备成渗透泵制剂, 使药物应用更有效、安全和便利, 这需要广大药学工作者的共同努力。

#### 参考文献

[1] Dwarakanadha Reddy P, Swarnalatha D. Recent advances in novel drug delivery systems[J]. *International Journal of Pharm Tech Research*, 2010, 2(3):2 025.

[2] 吴敏, 曹丽萍, 尹蓉莉, 等. 岩白菜素包合物渗透泵片制备工艺研究[J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(8):718.

[3] 陈军, 王晓翠, 刘龙孝, 等. 难溶性药物阿替洛尔单层芯渗透泵片的制备[J]. *中国药学杂志*, 2008, 43(9):680.

[4] 马锐, 王洪亮, 刘玉玲, 等. 盐酸尼卡地平单层渗透泵片的制备及其体外释放行为的考察[J]. *中国药房*, 2011, 22(21):1 967.

[5] 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.

[6] Wei L, Li J, Guo L, *et al.* Investigation s of a novel self-emulsifying osmotic pump tablet containing carvedilol[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(9):990.

[7] Philip AK, Pathak K, Shakya P. Asymmetric membrane in membrane capsules: a means for achieving delayed and osmotic flow of cefadroxil[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2):658.

[8] Philip AK, Pathak K. Wet process induced phase transited drug delivery system: a means for achieving osmotic, controlled, and level a ivive for poorly water soluble drug [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(7):735.

[9] Chauhan CS, Choudhury PK. Controlled porosity osmotic pump for the delivery of flurbiprofen[J]. *Curr Drug Deliv*, 2006, 3(2):193.

[10] Choudhury PK, Chauhan CS, Ranawat MS. Osmotic delivery of flurbiprofen through controlled porosity asymmetric membrane capsule[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(10):1 135.

[11] Guan J, Zhou L, Pan Y, *et al.* A novel gastro-retentive osmotic pump capsule using asymmetric membrane technology: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Pharm Res*,

2010, 27(1):105.

[12] Rajeshri W, Varma MM. Once a day osmotic drug delivery system for highly water soluble pramipexole[J]. *J Chem Pharm Res*, 2010, 2(2):136.

[13] Kumaravelrajan R, Narayanan N, Suba V. Development and evaluation of controlled porosity osmotic pump for nifedipine and metoprolol combination[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10(1):51.

[14] Song QL, Li P, Li YM. A novel solubility-modulated granules through porosity osmotic pump for controlled carvedilol delivery[J]. *Pharm Dev Technol*, 2012, 17(6):666.

[15] 张建林, 宋群莉, 李平, 等. 卡维地洛微孔渗透泵颗粒的制备及其性能[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(10):769.

[16] Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, *et al.* Osmotic drug delivery using swellable-core technology[J]. *J Control Release*, 2004, 94(1):75.

[17] 陈方伟, 郭桢, 李海燕, 等. 附子理中渗透泵片释药度与粉体固有溶出特征的相关性研究[J]. *中国药科大学学报*, 2012, 43(4):329.

[18] Malaterre V, Metz H, Ogorka J, *et al.* Benchtop-magnetic resonance imaging (BT-MRI) characterization of push pull osmotic controlled release systems[J]. *J Control Release*, 2009, 133(1):31.

[19] Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, *et al.* Approach to design push-pull osmotic pumps[J]. *Int J Pharm*, 2009, 376(1/2):56.

[20] Liu LX, Xu XN. Preparation of bilayer-core osmotic pump tablet by coating the indented core tablet[J]. *Int J Pharm*, 2008, 352(1/2):225.

[21] 何燕, 潘卫三. 灯盏花素双层渗透泵控释片的制备及体外释药度[J]. *华西药学杂志*, 2009, 24(1):25.

[22] 赵锋, 马银铃, 金晓利, 等. 盐酸氨溴索推挽式渗透泵控释片的制备及犬体内药动学[J]. *中国医药工业杂志*, 2011, 42(4):276.

[23] Zhang ZH, Dong HY, Peng B, *et al.* Design of an expert system for the development and formulation of push-pull osmotic pump tablets containing poorly water-soluble drugs[J]. *Int J Pharm*, 2011, 410(1/2):41.

[24] 张志宏, 金杰, 张宏武, 等. 利用难溶性药物渗透泵处方设计专家系统设计法莫替丁双层渗透泵控释片[J]. *药学报*, 2011, 46(1):109.

[25] Kumaravelrajan R, Narayanan N, Suba V, *et al.* Simultaneous delivery of nifedipine and metoprolol tartarate using sandwiched osmotic pump tablet system[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 399(1/2):60.

[26] 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药度考察[J]. *中药材*, 2011, 34(5):779.

(收稿日期:2013-04-18 修回日期:2013-07-05)