

微孔渗透泵片的药物传递机制

赵学玲¹, 李强¹, 龚显峰¹, 李三鸣^{2*}

(1 黑龙江大学 制药科学与工程系, 黑龙江 哈尔滨 150080 2 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

关键词: 微孔渗透泵; 渗透压; 体外释放; 盐酸曲马多

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2007)02-0226-05

The delivery mechanism of micro-porous osmotic pump tablets

ZHAO Xue-ling¹, LI Qiang¹, GONG Xian-feng¹, LI San-ming^{2*}

(1. Department of Pharmaceutical Science and Engineering, Heilongjiang University, Harbin 150080, China;

2. School of Pharmaceutical Science, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract To investigate the delivery mechanism of micro-porous osmotic pump tablets (MPOP), taking tramadol hydrochloride (TR) as the model drug, tramadol hydrochloride micro-porous osmotic pump tablets (TR MPOP) were prepared with compressible starch as diluent, cellulose acetate as coating material, polyethylene glycol 400 as pore-forming agents. The equilibrium solubility and osmolality of TR were determined. The effects of fillers in tablet cores, coating levels, and osmotic pressures of release media on expansion behavior of preparations were described. The influences of the category, osmolality, and pH value of release media, release methods, and release conditions on release curves of tablets were evaluated. Based on several models, the delivery pattern of TR MPOP was fitted. The equilibrium solubility in water and osmolality of TR were $(775.8 \pm 17.7) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ and $4.036 \text{ Osmol} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively. During the drug-release period, it was observed that the tablets expanded markedly in response to the expansion characteristics of compressible starch and the osmotic pressure difference across the membrane. When osmotic pressure of release media increased, the significant change of the equilibrium solubility of TR was not found, but the release rates of TR MPOP decreased significantly. The delivery rate was not influenced by the pH of release medium, dissolution methods and paddle stirring rates. The drug release profile conformed to the model of zero order in 8 h. The pore-forming agents were dissolved in release medium, which caused micro-pores. The expansion of tablets made the size of micro-pores bigger, and then the drug-releasing pores were obtained. It was proved that the drivers of drug delivering from TR MPOP were mainly the difference of osmotic pressure, and secondly the difference of solubility. TR MPOP were the controlled-release preparation.

Key words micro-porous osmotic pump, osmotic pressure, *in vitro* dissolution, tramadol hydrochloride

口服渗透泵片以渗透压为驱动力,以零级释放动力学为释药特征,能在一定的时间内以恒定的释药速率释放药物,释药速率一般不受释放介质 pH、

搅拌速度及胃肠蠕动、食物等因素的影响,是理想的一种口服控释制剂^[1,2]。

口服渗透泵片包括药物、渗透促进剂(药物也可以作为渗透促进剂)和其他辅料制成的片心,以及半渗透膜包衣。初级口服渗透泵片主要分为两种类型,一种为半渗透膜用适当方法(如激光)开一细

孔;另一种为半渗透膜含水溶性致孔剂,遇水后致孔剂从膜中沥出形成微孔。药物在渗透促进剂溶解后形成的渗透压作用下,从细孔或微孔中释放。后者称为微孔渗透泵(micro-porous osmotic pumps MPOP),避免了制备释药孔的操作过程^[3-5]。

本文以盐酸曲马多(tranadol hydrochloride, TR)为模型药物,对自制的盐酸曲马多微孔渗透泵片(tranadol hydrochloride micro-porous osmotic pumps TR MPOP)的药物传递机制进行探讨。

材料与amp;方法

材料与仪器 TR(石家庄市第一制药厂);可压性淀粉(湖州展望药业有限公司);醋酸纤维素(上海化学试剂公司);邻苯二甲酸二丁酯(天津化学试剂一厂);聚乙二醇-400(沈阳新西试剂厂)。UV-9100紫外可见分光光度计(北京瑞利分析仪器公司);ZRD6-B型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器厂);BY300A型小型包衣机(上海黄海药检仪器厂);TDP型单冲式压片机(上海第一制药机械厂)。

TR MPOP的制备 TR和可压性淀粉按1:1比例混匀,乙醇黏合,制粒,60℃干燥,整粒,加硬脂酸镁适量,混匀,用8mm浅凹冲压片,得片心。片重(200±2)mg,硬度6~8kg·mm⁻²,厚度约为4mm,含药50%。配制包衣液:丙酮与异丙醇(4:1)混合溶剂中加入2%醋酸纤维素,30%邻苯二甲酸二丁酯,15%聚乙二醇-400,静置至澄清;锅包衣法包衣,衣膜增重4%,即得。

标准曲线的制备 分别以水,0.1mol·L⁻¹HCl和pH6.8磷酸盐缓冲液为溶剂,制成系列浓度TR溶液,在271nm处测定吸收度,以浓度(C,μg·mL⁻¹)对吸收度(A)回归,得标准曲线:水,C=163.81A-1.0749(r=0.9999,线性范围1.085~130.2μg·mL⁻¹);0.1mol·L⁻¹HCl,C=172.43A-0.9649(r=0.9999,线性范围1.090~130.8μg·mL⁻¹);pH6.8磷酸盐缓冲液,C=166.79A-1.4872(r=0.9999,线性范围1.125~135.0μg·mL⁻¹)。

平衡溶解度的测定 采用直接测定法。在新鲜制备的溶剂中加入TR,37℃静置,每小时涡旋1min,如无固体药物存在,则补加TR,重复上述操作。6h后,37℃静置72h,3000r·min⁻¹离心5min,上清液为饱和溶液。取上清液,滤过,续滤液经适当稀释,在271nm处测定吸收度,按标准曲线计算饱和溶液浓度。

渗透压摩尔浓度的测定 TR易溶于水,故其饱

和水溶液的渗透压不可忽略。可用冰点下降法测定TR饱和水溶液的渗透压摩尔浓度^[6,7]。

膨胀率测定法 取10mL量筒,量取水4mL(v₀),将释放度试验用片剂(6片)置量筒中,记录液面升高后的体积(V₀),然后定时将释放过程中的片剂取出,同法测定v_t与V_t,根据下式计算片剂的平均膨胀率:

$$S = \left(\frac{V_t - v_t}{V_0 - v_0} - 1 \right) \times 100\%$$

释放度测定法 按照中国药典释放度测定法(2005年版二部附录XD第一法)进行实验。释放介质1000mL,转速50r·min⁻¹,温度(37±0.5)℃,在规定取样时间点处吸取溶液适量,滤过,并及时补充所耗的溶剂。取续滤液,在271nm处测定吸收度。按标准曲线计算累积释药百分率。采用相似因子法比较释放曲线的相似性^[1,8],用零级、一级和Higuchi方程对药物释放曲线进行拟合。

结果与amp;讨论

1 平衡溶解度测定

TR在水中的平衡溶解度为(775.8±17.7)g·L⁻¹(n=3, $\bar{x} \pm s$)。

2 渗透压摩尔浓度测定

以摩尔浓度(C, mol·L⁻¹)对渗透压摩尔浓度(m, Osmol·kg⁻¹)进行回归,得直线方程:m=1.5461C+0.036(r=0.9993,线性范围0.01~1.00mol·L⁻¹)。据此估算,TR饱和水溶液的渗透压摩尔浓度约为4.036Osmol·kg⁻¹。

3 TR MPOP的膨胀研究^[9]

TR MPOP是由微孔膜包覆而成的。膜的微孔由致孔剂聚乙二醇-400溶解后形成^[10]。释药前,TR MPOP为微凸的片形,体外释药时,水透过半渗透膜或膜上的微孔逐渐进入片心,部分药物溶解形成TR溶液,膜内外的渗透压差使片剂逐渐变圆,最终片剂变成球形。整个过程中,药物经膜上微孔恒定释出。

3.1 片心填充剂对片剂膨胀的影响 分别以乳糖、可压性淀粉和氯化钠为填充剂,其他条件不变,制备TR MPOP。以水为释放介质,考察片心填充剂对片剂膨胀行为和片剂释放行为的影响。结果见图1和图2。

以可压性淀粉为填充剂的片剂在释药初期遇水迅速膨胀,微孔孔径增大,迅速形成释药孔,因而释药几乎无时滞现象^[10];以氯化钠为填充剂的片剂在

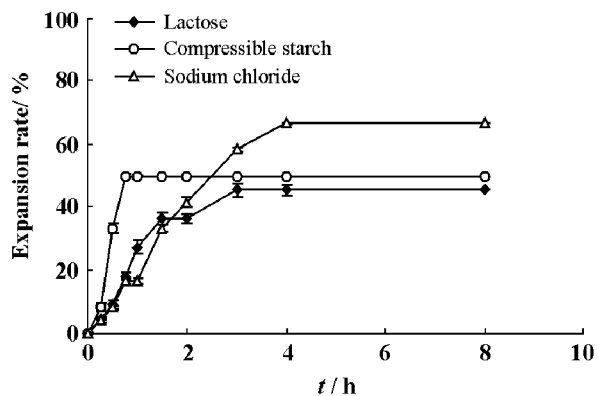


Figure 1 Expansion profiles of TR MPOP with different fillers in tablet cores ($n = 3$). TR MPOP: Tranadol hydrochloride micro-porous osmotic pumps

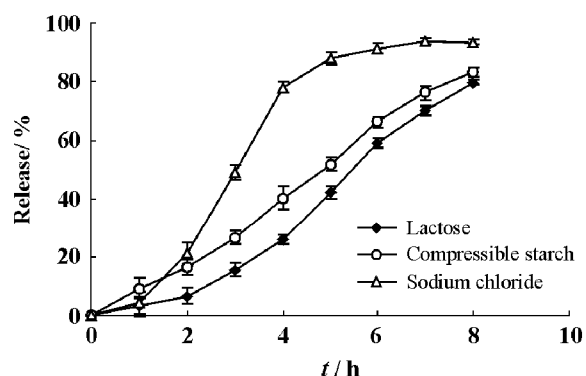


Figure 2 Release profiles of TR MPOP with different fillers in tablet cores ($n = 6$)

释药中后期膨胀率最高, 主要是因为膜内形成氯化钠饱和溶液, 膜内外具有较高的渗透压差; 而只加入乳糖的片剂也产生了显著的膨胀现象, 可能是因为膜内形成 TR 水溶液, 导致膜内外存在一定的渗透压差。

3.2 衣膜增重对片剂膨胀的影响 以水为释放介质, 考察衣膜增重对片剂膨胀行为的影响, 结果见图 3。

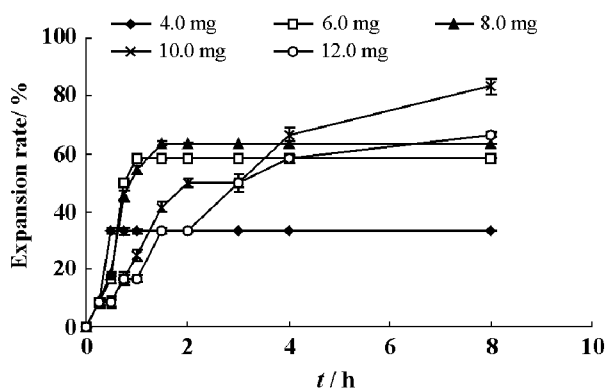


Figure 3 Expansion profiles of TR MPOP with different coating levels ($n = 3$)

衣膜增重 10.0 mg 时, 片剂出现最大的膨胀率。片剂释放初期, 膨胀率较低, 主要为水透过衣膜进入片心过程, 同时衣膜上的可溶性物质聚乙二醇-400 溶解, 形成微孔。水的流量与衣膜厚度有关, 衣膜越厚, 与片心接触的水量越少。此时, 药物不能通过衣膜上的微孔对外释放, 体现在释药曲线上为时滞阶段。水进入片心后, 溶解药物形成药物饱和溶液, 具有极高的渗透压, 导致片剂迅速膨胀, 同时, 可压性淀粉遇水膨胀, 具有协同作用, 这使聚乙二醇-400 溶解后形成的微孔增大^[10]。此时, 衣膜已由半渗透膜转变为微孔膜, 膜上的微孔大小足够药物在膜内外自由进出, 于是在膜内外渗透压差及浓度梯度的驱动下, 药物恒速平稳释放。

3.3 不同渗透压摩尔浓度的释放介质对片剂膨胀的影响 以不同浓度的氯化钠溶液为释放介质, 考察 TR MPOP 的膨胀行为。结果见图 4。

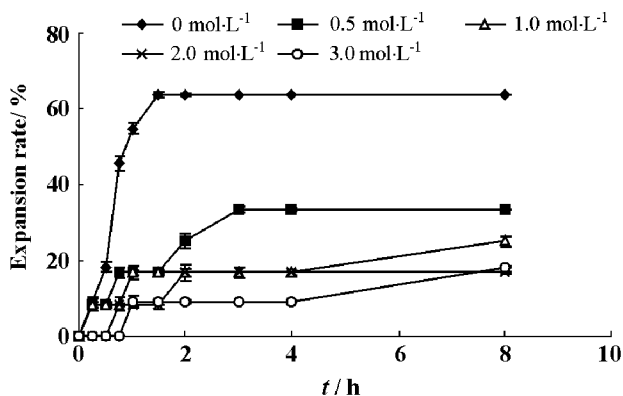


Figure 4 Expansion profiles of TR MPOP in different concentrations of sodium chloride solutions ($n = 3$)

随着氯化钠溶液浓度的增加, 膜内外渗透压差减小, 水入膜速度降低, 片剂膨胀迟缓, 同时, 片剂总膨胀率降低。

4 TR MPOP 的释放研究

如果药物以渗透压机制和扩散机制释药, 则药物从释药孔释放的速率可用下式表达:

$$\left[\frac{dm}{dt} \right]_z = \frac{A}{h} k \pi_s C_s + \frac{A}{h} P C_s$$

其中, A 为膜的面积; h 为膜的厚度; $k = Lp\sigma$ 为常数; 在片心药物完全溶解前, C_s 为药物的饱和溶解度; π_s 为饱和溶液的渗透压; P 为膜的渗透速率常数。如上式所示, 药物的释放速率受以下因素的影响: ①膜中水溶性物质的含量, 它影响膜的通透性; ②半透膜的性质; ③膜的厚度和表面积; ④片心的渗透压和溶解度; ⑤片心的载药量。

据上式可知, 如果一种制剂存在渗透压释药机

制,则当衣膜内外的渗透压差降低时,药物的释放将受到一定的抑制。故可用此方法来证实制剂是否存在渗透压释药机制^[1, 10~12]。

4.1 不同渗透压摩尔浓度的释放介质对药物释放影响 以不同浓度的氯化钠溶液为释放介质,考察 TR MPOP 的药物释放行为;同时测定 TR 在 0.5、1.0、1.5 和 2.0 mol·L⁻¹ NaCl 溶液中的平衡溶解度。结果见表 1。

Table 1 Release characteristics and drug solubility in different concentrations of sodium chloride solutions

Release medium	Osmolality / Osmol·kg ⁻¹	Release rate /mg·h ⁻¹ (n=6)	Drug solubility /g·L ⁻¹ (n=3)
Water	0	10.99 ± 0.16	775.8 ± 17.7
0.5 mol·L ⁻¹ NaCl	0.922	8.34 ± 0.14	754.0 ± 19.2
1.0 mol·L ⁻¹ NaCl	1.861	7.04 ± 0.09	717.0 ± 14.8
1.5 mol·L ⁻¹ NaCl	2.977	4.84 ± 0.08	652.3 ± 7.3
2.0 mol·L ⁻¹ NaCl	3.943	2.05 ± 0.06	564.6 ± 14.5

随着氯化钠浓度的升高,即释放介质渗透压的升高,药物释放速率降低。以膜内外渗透压差 $\Delta\pi$ 对释放速率 K 进行回归,得直线方程: $K = 2.149 \times (\Delta\pi) + 2.1489 (r = 0.9936)$ 。由此可以推测, $\Delta\pi = 0$ 时, $K = 2.1489$ 约为水中释放速率 ($K = 10.99$) 的 20%,此时,释药驱动力仅为膜内外的浓度梯度。随着氯化钠浓度的升高,TR 的平衡溶解度也略降低,这可能是 Cl⁻ 的同离子效应引起的,故 Fick's 扩散机制同样受到抑制,因而扩散机制所占比例应大于 20%^[11]。

以溶解度 C_s 对释放速率 K 进行回归,得直线方程: $K = 0.0388C_s - 20.21 (r = 0.9757)$ 。

比较上述直线方程的相关系数,释药速率与膜内外渗透压差 $\Delta\pi$ 的相关性优于溶解度 C_s ;且药物在氯化钠溶液中的平衡溶解度变化不大,而释药速率显著降低,因而可以推测,TR MPOP 存在渗透压释药机制,且极有可能占主导地位。

4.2 不同释放介质对药物释放的影响 以渗透压相同的氯化钠、硫酸钾、甘露醇和蔗糖溶液为释放介质,考察片剂的药物释放行为;同时测定 TR 在 0.84 mol·L⁻¹ K₂SO₄、0.83 mol·L⁻¹ 甘露醇、0.82 mol·L⁻¹ 蔗糖溶液中的平衡溶解度。结果见表 2。

TR 在上述释放介质中的溶解度相似,当释放介质的渗透压相同时,药物的释放速率基本相同。由此可以证明,TR MPOP 以渗透压释药机制为主。

Table 2 Release characteristics and drug solubility in solutions of different components and same osmolality

Release medium	Osmolality / Osmol·kg ⁻¹	Release rate /mg·h ⁻¹ (n=6)	Drug solubility /g·L ⁻¹ (n=3)
Water	0	10.99 ± 0.16	775.8 ± 17.7
0.50 mol·L ⁻¹ NaCl	0.922	8.34 ± 0.14	754.0 ± 19.2
0.84 mol·L ⁻¹ K ₂ SO ₄	0.922	8.59 ± 0.10	768.1 ± 12.4
0.83 mol·L ⁻¹ Mannitol	0.922	8.59 ± 0.12	788.6 ± 17.2
0.82 mol·L ⁻¹ Sucrose	0.922	7.89 ± 0.12	802.3 ± 8.7

4.3 释放介质 pH 对药物释放的影响 分别以水、0.1 mol·L⁻¹ HCl 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为释放介质,考察 TR MPOP 的药物释放行为。结果见图 5。

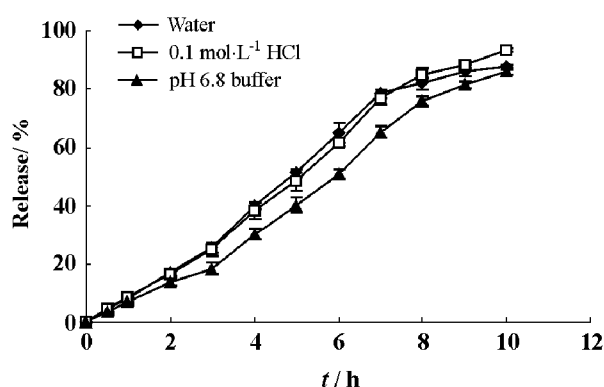


Figure 5 Release profiles of TR MPOP in different pH release media (n=6)

释放介质的 pH 对释药速率无明显影响。这是由于膜内处于高渗状态,胃肠液中的离子不能透膜进入片心,故制剂在 0.1 mol·L⁻¹ HCl 及 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的释药特征与水中无明显差异。

4.4 释放方法对药物释放的影响 以水为释放介质,考察浆法 50 r·min⁻¹ 和篮法 100 r·min⁻¹ 对 TR MPOP 药物释放行为的影响。结果见图 6。释放方法对释药速率无明显影响。

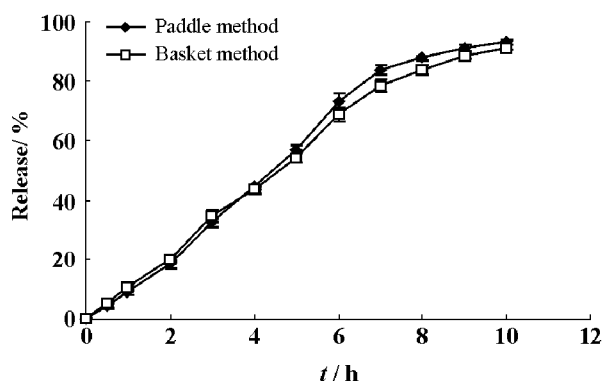


Figure 6 Release profiles of TR MPOP in different release methods (n=6)

4.5 桨转速对药物释放的影响 以水为释放介质, 考察桨转速 50 100 和 150 $r \cdot \text{min}^{-1}$ 对 TR MPOP 药物释放行为的影响。结果见图 7。

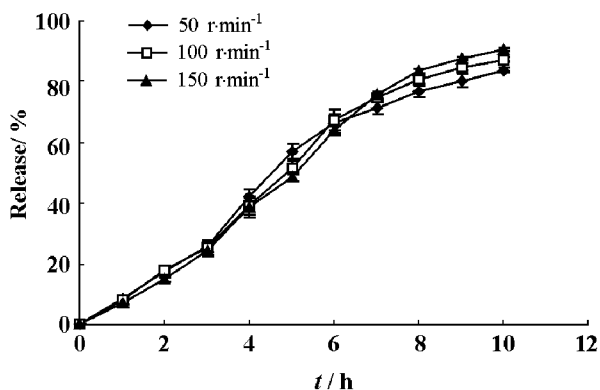


Figure 7 Release profiles of TR MPOP in different paddle stirring rates ($n = 6$)

根据 Fick's 扩散定律, 桨转速一般会影响到以扩散机制释药的制剂的释放曲线, 而以渗透压机制释药的制剂的释放曲线则不会受桨转速的影响。如上图所示, 桨转速对释药速率无明显影响, 这也说明 TR MPOP 以渗透压释药机制为主, 扩散机制所占比例较小。

5 药物释放曲线的拟合

以水为释放介质, TR MPOP 的药物释放结果见表 3。

Table 3 Release curve of TR MPOP ($n = 6 \bar{x} \pm s$)

Time/h	Release/%	Time/h	Release/%
1	8.1 ± 0.2	5	50.3 ± 1.2
2	16.9 ± 0.6	6	64.9 ± 2.9
3	25.4 ± 1.7	7	74.7 ± 1.2
4	39.0 ± 1.0	8	80.8 ± 1.1

释放曲线按零级、一级和 Higuchi 方程进行拟合, 结果见表 4。药物释放最接近零级释放, 然后依次是一级释放和 Higuchi 方程。

Table 4 The release pattern of TR MPOP

Model	Equation	r
Zero order	$R = 10.735t - 2.9121$	0.9964
First order	$\ln(100 - R) = -0.2101t + 4.7977$	0.9730
Higuchi	$R = 30.86t^{1/2} - 15.884$	0.9397

综上所述, TR MPOP 在药物释放过程中, 出现了明显的膨胀现象。一方面是因为释放介质透膜与片心接触后, 药物迅速溶解, 片心内形成了高渗透压

的药物饱和溶液, 造成了较大的膜内外渗透压差; 另一方面是因为可压性淀粉遇水膨胀的特性。由于片剂的膨胀, 膜上的微孔变大, 最终成为释药孔, 药物从孔中释出。TR MPOP 的释药动力为膜内外的渗透压差和总浓度梯度, 即药物释放以渗透压机制为主, 兼有扩散机制。TR MPOP 为零级控释制剂。

References

- [1] Zheng HS, Bi DZ. Preparation of ondansetron hydrochloride osmotic pump tablets and their *in vitro* drug release [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2005, 40: 1080-1084.
- [2] Liu LX, Khang G, Rhee M, et al. Sandwiched osmotic pump tablet for controlled release of water-insoluble drug [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2003, 38: 620-623.
- [3] Chauhan CS, Choudhury PK. Controlled porosity osmotic pump for the delivery of flurbiprofen [J]. Curr Drug Deliv, 2006, 3: 193-198.
- [4] Makhia SN, Vavia PR. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine I: Cellulose acetate as a semipermeable membrane [J]. J Control Release, 2003, 89: 5-18.
- [5] Okimoto K, Tokunaga Y, Ibukir, et al. Applicability of (SBE) 7 α -beta-CD in controlled-porosity osmotic pump tablets (OPTs) [J]. Int J Pharm, 2004, 286: 81-88.
- [6] National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products. National Standard Operation Procedure for Drug Control (中国药品检验标准操作规范) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2000: 349-351.
- [7] Shen M, Ding PL, Ye HY, et al. The osmometer basing on the freezing-point depression [J]. Mod Instruments (现代仪器), 2005, 11: 43-44.
- [8] Ouyang DE, Nie SF, Meng J, et al. Studies on the influencing factors on compound metformin-glipizide bilayer sustained-release tablets using the similarity factor [J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报), 2006, 23: 1-5.
- [9] Ozturk AG, Ozturk SS, Palsson BO, et al. Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film [J]. J Control Release, 1990, 14: 203-213.
- [10] He FC, Chen L, Song HY. Preparation of dexamethasone osmotic tablets [J]. J China Pharm (中国药房), 2005, 16: 1697-1699.
- [11] Zhang Y, Zhang ZR. Preparation of terbutaline sulphate pulsatile release tablets and mechanism elucidation [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2003, 38: 854-858.
- [12] Appel LE, Zentner GM. Use of modified ethylcellulose lattices for microporous coating of osmotic tablets [J]. Pharm Res, 1991, 8: 600-604.