

胶囊型渗透泵控释制剂的研究进展

周红^{1,2}, 胡容峰^{2,3,4}, 桂贇^{1,2}, 金栋^{1,2}

(1. 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012; 2. 省部共建新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230012; 3. 安徽省“115”新安医药研究与开发创新团队, 安徽 合肥 230012; 4. 安徽省中药研究与开发重点实验室, 安徽 合肥 230012)

摘要:渗透泵制剂作为目前应用最广和前景较好的缓控释制剂, 具有长时间恒速释药、不受胃肠道因素影响、体内外相关性良好等优点, 主要包括片剂、胶囊剂等。与渗透泵片剂相比, 渗透泵胶囊具有诸多优势, 因而受到药物制剂工作者的广泛关注。该文通过查阅近几年国内外相关文献和专利, 分类综述了胶囊型渗透泵控释制剂的研究现状。

关键词:缓控释制剂; 恒速释药; 渗透泵; 胶囊

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.003

Research progress of controlled-release osmotic pump capsules

ZHOU Hong^{1,2}, HU Rongfeng^{2,3,4}, GUI Yun^{1,2}, JIN Dong^{1,2}

(1. Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China; 2. Key Laboratory of Xin'an Medicine Jointly Supported by Ministry of Education and Anhui Province, Hefei, Anhui 230012, China; 3. Anhui "115" Xin'an Traditional Chinese Medical Research & Development Innovation Team, Hefei, Anhui 230012, China; 4. Anhui Province Key Laboratory of R&D of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China)

Abstract: Osmotic pump preparation is the most widely used sustained-controlled release preparation with good future. It could control drug release with constant speed and avoid the influence from the circumstance of gastrointestinal tract. Besides, the release character *in vitro* of osmotic pump has good correlation with absorption *in vivo*. Osmotic pump preparation mainly includes tablets, capsules and so on. Compared with the osmotic pump tablets, osmotic pump capsules have many advantages and have received widespread attention. In this article, the research status of controlled-release osmotic pump capsules is reviewed by retrieving the relevant literature and patents in recent years.

Key words: Sustained-controlled release preparation; Constant drug release; Osmotic pump; Capsule

渗透泵控释制剂是以膜内外渗透压差为释药动力、动力学特征表现的零级释放的一种新型制剂, 它能在较长时间内维持恒速释药, 使血药浓度处于有效范围, 减少病人服药次数, 提高用药的安全性和有效性, 并且其释药行为不受胃肠道等生理因素的影响, 体内外相关性良好^[1-2]。胶囊型渗透泵控释制剂是将胶囊剂与渗透泵制剂相结合而产生的新型渗透泵制剂, 与渗透泵片剂相比具有明显的优势^[3]: 制备简便, 处方简单, 无需压片和包衣等工艺, 操作简化, 加工成本低; 药物选择灵活, 为一些不适合制成渗透泵片剂的药物制备成渗透泵制剂提供了新的方法; 胶囊的囊壳和内容物可分别单独制备, 提高生产效率, 便于工业化生产。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573615)

通信作者: 胡容峰, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 药物新制剂与新剂型研究, E-mail: hurongfeng@163.com

近年来, 胶囊型渗透泵控释制剂引起了药物制剂研究者的广泛关注。本文主要介绍了近几年国内外胶囊型渗透泵控释制剂的研究进展。

1 常用的渗透泵胶囊制备材料

渗透泵胶囊一般是由半透性囊壳和囊芯物组成, 其中囊壳材料主要包括成膜材料(醋酸纤维素、乙基纤维素、丙酸纤维素、聚氯乙烯、聚碳酸酯等)、致孔剂(聚乙二醇、丙三醇、山梨醇、聚乙烯醇、尿素等)及增塑剂(邻苯二甲酸酯、甘油酯、柠檬酸酯、苯甲酸酯、酒石酸酯、聚乙二醇等), 囊芯物主要包括活性药物、渗透活性物质(氯化钠、乳糖、葡萄糖、甘露醇等)、促渗聚合物(聚氧乙烯、聚乙烯基吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠等)和其它填充材料^[4]。

2 普通渗透泵胶囊

普通渗透泵胶囊按制备工艺主要分为包衣型、

灌注型和蘸胶型三种。对于得到的渗透泵胶囊,再在囊壳上用激光、机械或适当方法制备一定孔径的释药孔,药物则从释药孔中不断泵出。

2.1 包衣型 包衣型渗透泵胶囊是以普通明胶胶囊壳为囊材,将药物辅以渗透活性物质,填入胶囊壳内,然后用渗透泵片剂的常用包衣液进行包衣,使其形成一定厚度的衣膜,再在胶囊上打一个或多个释药孔制得^[5]。尹蓉莉等^[6]发明了人参总皂苷渗透泵胶囊剂,根据囊芯处方制备颗粒,装胶囊,封口,以包衣液包衣,待胶囊干燥后,机械打孔。制剂中人参总皂苷能够在体内恒速释放,有效血药浓度波动小,维持时间长。包衣型渗透泵胶囊虽材料易得,工艺简单,但胶囊表面较为粗糙,囊壁厚度不易控制,易于出现包衣不完整等问题,且明胶遇水即化容易堵塞释药孔,从而影响制剂的稳定性。目前,已较少采用包衣法制备渗透泵胶囊。

2.2 灌注型 灌注型渗透泵胶囊是将囊材液直接灌注于普通明胶胶囊中(包括囊体和囊帽两部分),利用溶液对囊壁的附着力成壳,在适宜温度下待溶剂挥发完全后,经过脱壳和剪切即得^[7]。李芳婷等^[8]以醋酸纤维素为半透膜控释材料,用灌注法制备空胶囊壳。采用湿法制粒法制备含琥珀酸美托洛尔的内容物,再将其填充入上述制得的胶囊壳中得到渗透泵胶囊。结果表明,所得胶囊能在 24 h 内恒速、完全地释放药物,释药行为符合零级方程且不受释放时转速和释放介质 pH 值的影响。

2.3 蘸胶型 渗透泵胶囊目前最常用的制备方法是蘸胶成膜法。Waterman 等^[3]以醋酸纤维素为成膜材料,聚乙二醇 3350 为致孔剂,柠檬酸三乙酯为增塑剂,采用蘸胶成膜法制备渗透泵胶囊,并以独特的双脊设计使胶囊帽、体紧扣,通过调节醋酸纤维素与聚乙二醇 3350 的比例,制备了速效和长效的渗透泵控释胶囊。万常伟等^[9]以对乙酰氨基酚为模型药物,醋酸纤维素为囊膜材料,采用蘸胶工艺结合机械打孔技术制备渗透泵胶囊。结果表明,药物 24 h 平均释放度大于 90%,释放曲线符合零级释药规律。

3 新型渗透泵胶囊

3.1 微孔型 与普通渗透泵胶囊相比,微孔型渗透泵胶囊无需进行激光或其他机械设备打孔,制备工艺相对简单,且药物是通过半透膜上致孔剂遇水溶解后所形成的微孔释放出来。同时,还可以降低

或避免由于单一释药孔释药造成局部药物浓度过高而产生的副作用和释药孔堵塞造成的药物无法释放等问题^[10-11]。陈密特等^[12]以对乙酰氨基酚为模型药物,通过蘸胶工艺制备微孔型渗透泵胶囊,并分别以盐酸维拉帕米和盐酸沙格雷酯来验证药物的释放行为。研究发现,通过调节致孔剂用量或囊芯物处方,均可使胶囊控制药物在规定时间内缓慢释放。刘伟星等^[13]制备了葛根素自微乳化渗透泵控释胶囊,通过微孔渗透泵制剂控释难溶性药物的释放,以期提高葛根素的生物利用度。结果表明制得的缓控释胶囊符合零级释放模型。

3.2 不对称膜(AM)型 AM 是一种断面结构不对称的膜,一般由薄而致密的表皮层和厚而疏松的基底层两部分组成,AM 的特殊结构决定其具有渗透性高、分离选择性好、机械强度优良等特性。AM 渗透泵胶囊是以 AM 作为半透膜的新型渗透泵胶囊,兼具 AM 和渗透泵胶囊的优点^[14-15]。

单伟光等^[16]发明了一种 AM 渗透泵胶囊壳的制备方法,首先将用于制备囊体与囊帽的可溶性模具分别浸入包衣液,然后缓慢退出包衣液并旋转,接着使其完全浸入淬火液中,形成 AM 的同时可溶性模具溶解,经清洗干燥后即得囊体与囊帽。此种制备方法比较简便和稳定,适合大量制备 AM 渗透泵胶囊壳,有助于实现产业化。

Yang 等^[17]制备了一种新型的格列齐特固体分散体 AM 渗透泵胶囊,以实现药物的控释,并进行渗透压试验和染色试验以验证 AM 胶囊中药物的释放机制。研究表明,最优处方的最终累积释放率达到 91.32%,近似零级释放;制得的胶囊与市售片相比相对生物利用度为 $(102.66 \pm 10.95)\%$ 。

Gobade 等^[18]选择特布他林硫酸盐作为模型药物,设计了一种基于渗透泵的 AM 胶囊。结果发现胶囊的厚度随着成膜材料乙基纤维素和致孔剂山梨醇浓度的增加而增加,以 10% 乙基纤维素和 25% 山梨醇作为最终处方制备的胶囊在 12 h 内以零级释放速率释药 97.44%,并且其药物的释放遵循渗透压原理。

3.3 胃滞留型 胃滞留型渗透泵胶囊是利用胶囊密度小,可在胃中漂浮的特性,增加其在胃中的滞留时间,从而延长药物吸收时间提高其生物利用度。其中,胶囊填料的重量、胶囊壳的大小等对制剂漂浮性能及药物的释放都有较大的影响。

潘卫三等^[19]发明了一种胃漂浮渗透泵型非匀质膜胶囊制备方法,它是由带有释药孔的非匀质膜胶囊壳及装载在里面的内容物组成。非匀质膜胶囊壳是由囊材液和淬火液制备而成的不对称双层膜壳,并将内容物以粉末形式直接灌装,因粉末质量轻使得整个胶囊近似中空,在以渗透压为释药动力恒速释药的同时胶囊会在胃内漂浮,从而克服大多数缓控释系统在胃中滞留时间太短、生物利用度不高的缺陷。

赵锋等^[20]设计了具有漂浮特性的盐酸氨溴索渗透泵胶囊,采用2010版《中国药典》附录XD释放度测定法第三法装置同时评价制剂的体外释放和漂浮性能。采用星点设计-效应面法优化处方后零级释药明显($r=0.994\ 4$),释药完全($>90\%$),漂浮时间大于14 h;同时Beagle犬体内实验证明自制胶囊体内外相关性好($r=0.985\ 1$),且生物利用度高(110.77%)。

Guan等^[21]制备了一种新型的使用AM技术的胃滞留渗透泵胶囊。采用星点设计-效应面法优化的处方显示药物以零级释放速率完全释放,漂浮时间为12 h;在Beagle犬体内研究结果表明药物法莫替丁从系统持续控释,并且该制剂的相对生物利用度大约是市售制剂的1.605倍。

3.4 择时型 择时型渗透泵胶囊是由AM囊体、非水透过性囊帽及装载在里面的药理活性物质和辅料组成,在囊帽顶部有一释药小孔。其中AM囊体的外层为致密薄层用以保证壳的刚性,内层为多孔厚层用以保证壳的通水性。由于胶囊帽的不透水性,给药的一段时间内有释药孔一侧不能被水化而不能释药,而后通过胶囊内部水的传递,整个胶囊内容物全部水化后,以渗透压为动力恒速释药。因释放介质从透水的一端进入到释药孔一端需要一定时滞,从而实现使药物在特定的时间内释放出来,可用于治疗具有时辰动力学特征的疾病。

潘卫三等^[22]发明公开了一种渗透泵型择时缓控释胶囊及其制备方法。其AM囊体是由囊材液和淬火液制备而成,非水透过性胶囊帽则是由一种胶囊液灌注到模具中挥发而成,将内容物以粉末或颗粒形式直接装载其中,同时在胶囊帽顶部打一个直径为0.3~0.5 mm的小孔。

为了更好地治疗时间节律性心血管疾病,Zhang等^[23]制备了一种新型的盐酸普萘洛尔迟释渗透泵

胶囊。结果显示,优化的处方释药完全且为零级释放,时滞为4 h;Beagle犬体内药动学研究表明盐酸普萘洛尔从系统持续控释,并且该制剂的相对生物利用度大约是市售制剂的1.023倍;另外,对于不同溶解度的药物,可通过调节非水透过性囊帽的长度实现其时滞及缓慢释放。

Ranjan等^[24]设计了孟鲁司特钠脉冲渗透泵控释胶囊,用于预防清晨哮喘和相关过敏性鼻炎的偶发性发作,并进行X射线成像研究以监测制备的载有硫酸钡的脉冲释放胶囊在禁食条件下兔体内的释放状态。结果表明,胶囊最优处方的时滞为4.5 h,在6 h和12 h的释放度分别为61.95%和96.29%;体内药动学研究表明市售片剂的 $T_{\max}$ 为2 h,而对于有一定初始时滞的脉冲释放胶囊其 $T_{\max}$ 为7 h。

3.5 其它 Liu等^[25]将难溶性药物卡维地洛制备成纳米混悬剂,并进一步制成渗透泵胶囊。优化的处方显示药物以零级释放速率完全释放;透射电镜和粒径分析表明所得纳米颗粒在胶囊中的形态为球形,平均粒径为 (252 ± 19) nm;在Beagle犬体内试验证明,与市售制剂相比,该新型制剂的相对生物利用度为203.5%。此系统将纳米混悬剂与渗透泵胶囊相结合,通过纳米混悬技术对药物溶解度的改善提高其口服生物利用度,并解决了难溶性药物制备成初级渗透泵的难点;同时成功实现了药物的控释,使体内血药浓度波动最小化。

氟比洛芬是一种重要的非甾体类抗炎药,但其水溶性差且半衰期短。Li等^[26]将氟比洛芬制备成一种新型的pH调节固体分散体渗透泵控释胶囊,以提高其溶解度和口服生物利用度,并减小体内血药浓度的波动。采用星点设计-效应面法优化的处方显示药物以零级释放速率完全释放;Beagle犬体内药动学研究表明,该新型渗透泵系统与市售制剂相比其相对生物利用度为133.99%。这种将pH调节固体分散体和渗透泵系统相结合的新型控释系统不仅能提高难溶性药物的溶解度和口服生物利用度,而且是减少给药频率和使血药浓度波动最小化的一种有效的方法。

4 结语

胶囊型渗透泵控释制剂是比较理想的口服控释制剂,符合零级释药的要求,具有制备工艺简单、药物选择灵活等优点,具有很好的应用前景和临床

意义。但目前胶囊型渗透泵控释制剂的制备工艺尚未形成完整的体系,很难实现大批量工业化生产,难以推动该制剂的市场应用。因此,开发出适合工业化生产的渗透泵胶囊仍是目前研究工作的重点。

参考文献

[1] 任君刚,杨硕,王立. 口服渗透泵制剂的研究进展[J]. 药学研究,2013,32(5):295-297.

[2] 张林海. 中药口服缓控释制剂的研究进展[J]. 北方药学,2015,12(7):100-101.

[3] WATERMAN KC,GOEKEN GS,KONAGURTHU S,et al. Osmotic capsules:A universal oral,controlled-release drug delivery dosage form[J]. J Controlled Release,2011,152(2):264-269.

[4] 徐良娟,王柏. 难溶性药物渗透泵控释制剂的研究现状[J]. 药学进展,2012,36(9):406-412.

[5] 于景敏,刘光权. 一种组合型渗透泵制剂及其制备方法:103417516A[P]. 2013-12-04.

[6] 尹蓉莉,万丽,钟玲,等. 人参总皂苷渗透泵胶囊剂及其制备方法:101816691B[P]. 2012-04-18.

[7] MILLER DS,PARSONS AM,BRESLAND J,et al. A simple and inexpensive enteric-coated capsule for delivery of acid-labile macromolecules to the small intestine[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2015,16(7):586-592.

[8] 李芳婷,党云洁,王晓晖,等. 琥珀酸美托洛尔渗透泵胶囊的研制及体外评价[J]. 中国医药工业杂志,2015,46(5):482-487.

[9] 万常伟,傅红兴,徐艳艳,等. 渗透泵控释胶囊的制备与释药影响因素研究[J]. 医药导报,2010,29(4):511-515.

[10] 张婧,樊光辉,刘辉,等. 微孔型渗透泵控释制剂的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(16):1351-1354.

[11] 马磊. 渗透泵给药系统的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2014,45(6):726-730.

[12] 陈密特,傅红兴,张福志,等. 微孔膜渗透泵型胶囊的制备和释药因素研究[J]. 温州医学院学报,2011,41(2):161-167.

[13] 刘伟星,李宁,高崇凯. 葛根素自微乳化渗透泵控释胶囊的制备[J]. 中草药,2013,44(12):1568-1573.

[14] 杨燕,熊素彬,王超君. 不对称膜渗透泵的研究进展[J]. 中国医药工业杂志,2011,42(2):139-145.

[15] GARG S,PATHAK K,PHILIP A,et al. Osmotically regulated two-

compartment asymmetric membrane capsules for simultaneous controlled release of anti-hypertensive drugs[J]. Scientia Pharmaceutica,2012,80(1):229-250.

[16] 单伟光,杨燕,罗穆潮. 一种不对称膜渗透泵胶囊壳的制备方法:102113961B[P]. 2013-11-13.

[17] YANG Y,ZHAO Z,WANG Y,et al. A novel asymmetric membrane osmotic pump capsule with in situ formed delivery orifices for controlled release of gliclazide solid dispersion system[J]. International Journal of Pharmaceutics,2016,506(1/2):340-350.

[18] GOBADE NG,KOLAND M. Asymmetric membrane osmotic capsules for terbutaline sulphate[J]. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences,2012,74(1):69-72.

[19] 潘卫三,关津,周丽莹,等. 胃漂浮渗透泵型非匀质膜胶囊缓控释系统及其制备方法:101773484B[P]. 2013-12-25.

[20] 赵锋,马银玲,金晓利,等. 星点设计-效应面法优化盐酸氨溴索漂浮渗透泵给药系统及犬体内药动学[J]. 药学报,2011,46(12):1507-1514.

[21] 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]. Pharmaceutical Research,2010,27(1):105-114.

[22] 潘卫三,潘裕生,关津,等. 渗透泵型择时缓控释胶囊及其制备方法:102379861A[P]. 2012-03-21.

[23] ZHANG W,ZHANG L,QU X,et al. In vitro and in vivo evaluations of a novel pulsed and controlled osmotic pump capsule[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy,2015,41(2):322-332.

[24] RANJAN OP,NAYAK UY,REDDY MS,et al. Osmotically controlled pulsatile release capsule of montelukast sodium for chronotherapy:statistical optimization,in vitro and in vivo evaluation[J]. Drug Delivery,2014,21(7):509-518.

[25] LIU D,YU S,ZHU Z,et al. Controlled delivery of carvedilol nano-suspension from osmotic pump capsule;in vitro and in vivo evaluation[J]. International Journal of Pharmaceutics,2014,475(1/2):496-503.

[26] LI S,WANG X,WANG Y,et al. A novel osmotic pump-based controlled delivery system consisting of pH-modulated solid dispersion for poorly soluble drug flurbiprofen;in vitro and in vivo evaluation[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy,2015,41(12):2089-2099.

(收稿日期:2016-11-30,修回日期:2016-12-08)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

欢迎投稿,欢迎订阅,欢迎刊登广告

地址:安徽省合肥市包河区乌鲁木齐路15号,安徽省食品药品检验研究院内技术检测楼6楼安徽医药编辑部。邮编:230051,电话:0551-64672615,网址:www.ahyyzz.cn。