

普瑞巴林微孔渗透泵片的制备及体外评价

祝玲, 秦超, 吴金莲, 陈玉红, 尹莉芳*

(中国药科大学药学院药剂学教研室, 南京 210009)

摘要 制备日服1次的普瑞巴林微孔渗透泵片,并进行处方优化和释药机制考察。采用单因素试验考察了处方和工艺因素对普瑞巴林释放的影响,并对柠檬酸钠、聚乙二醇400的用量和包衣增重3个因素进行3水平的正交试验。结合单因素和正交试验结果得到最优处方和工艺,最终处方为普瑞巴林82.5 mg,微晶纤维素40%,柠檬酸钠27.5%,硬脂酸镁0.5%,黏合剂为5%聚乙烯吡咯烷酮K30溶液,包衣液为醋酸纤维素和60%PEG400致孔剂,包衣增重为3%。释药动力学研究表明,所制备的微孔渗透泵片释放机制以渗透压机制为主,受pH影响较小。对普瑞巴林微孔渗透泵片释放曲线进行拟合,显示12 h内的释放曲线与零级方程拟合的相关性最高,相关系数为0.9916,呈零级动力学特征。所得微孔渗透泵片可有效减缓药物释放,可提高药物安全性和减少用药次数,有一定的应用前景。

关键词 普瑞巴林;微孔渗透泵片;制备;评价;零级释药动力学;渗透压

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)01-0053-06

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190107

引用本文 祝玲,秦超,吴金莲,等.普瑞巴林微孔渗透泵片的制备及体外评价[J].中国药科大学学报,2019,50(1):53-58.

Cite this article as: ZHU Ling, QIN Chao, WU Jinlian, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of pregabalin controlled porosity osmotic pump tablets[J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(1): 53-58.

Preparation and *in vitro* evaluation of pregabalin controlled porosity osmotic pump tablets

ZHU Ling, QIN Chao, WU Jinlian, CHEN Yuhong, YIN Lifang*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract In this study, pregabalin controlled porosity osmotic pump tablets which are taken once a day were prepared. Single-factor tests were carried out to investigate the influence of excipients and manufacturing process. The formulation was optimized through orthogonal experiment on three levels of three significant factors including the amount of sodium citrate, and polyethylene glycol 400 and coating weight gain. On the basis of the results of the single-factor tests and the orthogonal experiment, optimal formulation and manufacturing process were obtained. The final tablet formulation contained pregabalin (82.5 mg), microcrystalline cellulose (40%), sodium citrate (27.5%), magnesium stearate (0.5%) and 5% povidone K30 solution as the tablet binder; the coating formulation consisted of cellulose acetate and 60% of polyethylene glycol 400 as a porogen; the coating weight gain was 3%. *In vitro* drug release kinetic study suggested that the drug release from controlled porosity osmotic pump tablets was mainly driven by osmotic pressure, which was barely affected by the pH of the release medium. The drug release behavior of the tablets within 12 hours complied with zero-order release rule and the linear correlation coefficient was 0.9916. The obtained porosity osmotic pump tablets could effectively slow the drug release rate, reduce concentration fluctuation and improve the safety and convenience for the patients, hence with broad prospects.

Key words pregabalin; controlled porosity osmotic pump tablets; preparation; assessment; zero-order release; osmotic pressure

收稿日期 2018-12-05 *通信作者 Tel:025-83271018 E-mail: lifangyin@163.com

基金项目 “重大新药创制”国家科技重大专项资助项目(No. 2014ZX09507004-002, No. 2017ZX09101001-004)

This study was supported by the National Scientific and Technological Major Project for Significant New Drugs Creation (No. 2014ZX09507004-002, No. 2017ZX09101001-004)

普瑞巴林属 γ -氨基丁酸类似物,研究证实普瑞巴林是脑和脊髓神经元末梢突触前膜电压门控通道上 $\alpha 2\delta$ 亚基的特定配体,能与该亚基蛋白上的特定位点结合^[1],减少兴奋性神经递质的释放从而具有治疗慢性疼痛,癫痫和抗焦虑等疗效^[2-3]。

普瑞巴林口服吸收良好,生物利用度大于 90%,且不受剂量和禁食与否的影响,可预测的线性动力学特征表明, c_{\max} 和 AUC 与单次或多次给药剂量呈线性相关^[4];而该药用于治疗神经痛、癫痫等疾病均需长期服药,速释制剂 1 d 需服药 2~3 次,具有开发成缓控释制剂的市场需求。

初级渗透泵 (elementary osmotic pump) 一般由含有药物的腔室与含有释药小孔的半透膜两部分组成^[5]。当片剂进入水性环境中,水进入片剂内部使药物溶解,并与内部的遇水膨胀的高分子^[6]或者渗透活性物质作用,在内部形成一定的压力,这个压力差使药物从半透膜上的释药小孔中以一个近乎恒定的速度释放出来^[7]。初级渗透泵中微孔渗透泵片 (controlled-porosity osmotic pump, CPOP) 是一种较简单的渗透泵形式,其渗透膜是由在包衣膜中添加水溶性物质,与水性介质接触后水溶性物质溶解,在原位形成微小孔道使药物释放 (图 1)^[8]。相较于传统渗透泵片,微孔渗透泵片不需要打孔工序,工业化更加简单可行^[9]。本研究将普瑞巴林制成微孔渗透泵片,药物呈零级释放,平稳血药浓度,减小血药浓度波动引起的不良反应,减少给药次数,改善患者顺应性。

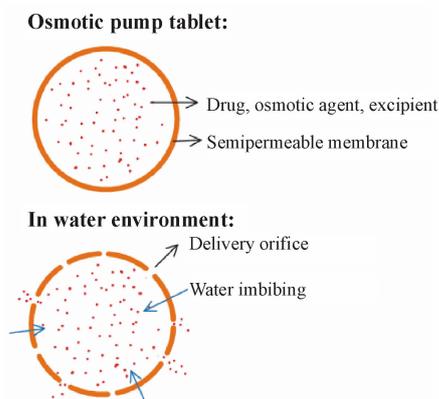


Figure 1 Release mechanism of pregabalin controlled-porosity osmotic pump (CPOP) tablets

1 材料

1.1 药品与试剂

普瑞巴林原料药 (99.8%, 湖北康宝泰精细化工有限公司); 普瑞巴林对照品 (中国药品生物制品检定所); 微晶纤维素 (MCC 101, 德国 JRS 公司); 乳糖 (G200, 德国美剂乐公司); 玉米淀粉 (陕西奥克药用辅料有限公司); 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K30, 德国巴斯夫公司); 羟丙甲纤维素 (HPMC E5, 上海卡乐康包衣技术有限公司); 醋酸纤维素 (CA, 美国伊斯曼公司); 聚乙二醇 400 (PEG400, 上海凌峰化学试剂有限公司); PEG1500、PEG6000 (广东光华科技股份有限公司); 甲醇和乙腈为色谱纯, 其余试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

BT25S、BSA120S 分析天平、MA35 快速水分测定仪、PB-10 pH 计 (北京赛多利斯仪器系统有限公司); TDP 单冲压片机 (上海天祥·健台制药机械有限公司); 片剂硬度测定仪、脆碎度测定仪 (上海黄海药检仪器有限公司); BY-200 荸荠式包衣机 (泰州金诚制药机械有限公司); ZRS-8G 智能溶出试验仪 (天津天大天发科技有限公司); LC-2010CHT 高效液相色谱仪 (岛津中国有限公司)。

2 方法

2.1 普瑞巴林渗透泵片的制备

2.1.1 片芯的制备 按处方量称取普瑞巴林、填充剂、渗透压促进剂、pH 调节剂混合均匀, 加入适量 5% PVP K30 作为黏合剂制软材, 过 20 目筛制粒, 于 60 °C 烘箱中干燥, 控制颗粒水分在 1%~2% 之间, 过 18 目筛整粒, 加入处方量硬脂酸镁, 混匀, 直径 10 mm 的浅凹冲头压片, 即得。

2.1.2 片芯的包衣 将处方量的包衣材料、致孔剂和增塑剂加入溶剂中, 搅拌至形成澄清透明溶液备用。片芯经检验合格后包衣。选择 CA 作为包衣材料, PEG400 为致孔剂, 丙酮-水为包衣溶剂, 包衣液浓度为 3%, 泵速 3.5 r/min, 锅速 15 r/min 进行包衣。至一定的增重, 然后于 40 °C 烘箱中老化 12 h。

2.2 释放度测定方法

2.2.1 色谱条件 色谱柱:AichromBond AQ C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相为磷酸盐缓冲液(KH₂PO₄ 0.12 g 和 Na₂HPO₄ 0.56 g 溶解于水 1 000 mL 中)-乙腈溶液(90 : 10); 检测波长 205 nm; 柱温:30 °C; 流速:1.0 mL/min; 进样量:50 μL。

2.2.2 对照品溶液的配制 另精密称取对照品适量,用释放介质配制成每毫升约含普瑞巴林 100 μg,同法测定。

2.2.3 释放度样品溶液 取微孔渗透泵片置于沉降篮中,介质:脱气水 900 mL,温度:(37.0 ± 0.5) °C,转速:50 r/min,分别于 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 时取液 10 mL,补充同体积的同温释放介质。所取样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,弃去初滤液,取续滤液进样,外标法计算释放度。

3 结果与讨论

3.1 普瑞巴林微孔渗透泵片处方工艺筛选与优化

3.1.1 填充剂种类和用量的筛选 分别选用淀粉,乳糖和 MCC 101 作为填充剂制备微孔渗透泵片,用量为 35%,测定片芯的脆碎度和包衣片的释放度。3 种填充剂对应的脆碎度分别为 0.22%, 0.29% 和 0.04%。由于淀粉遇水易膨胀的特性,用淀粉作填充剂制备的包衣片在释放的初期,包衣膜胀破。乳糖和 MCC 制备的包衣片 24 h 内释放度相似因子 $f_2 = 70$,表明同等用量下两种填充剂对释放基本无影响。MCC 的可压性较好,脆碎度也较小,更适于包衣。

研究进一步对 MCC 用量进行筛选。分别选用 20%, 30% 和 40% 的 MCC 制备微孔渗透泵片,所得片芯脆碎度分别为 0.32%, 0.07% 和 0.04%,表明 20% 用量时脆碎度明显高于 30% 与 40%; 两两之间释放曲线的相似因子最低为 71,表明不同用量的 MCC 对微孔渗透泵片的释放曲线基本无影响。

3.1.2 pH 调节剂的种类和用量 分别选用酒石酸、柠檬酸和柠檬酸钠作为 pH 调节剂,用量为 25%。所得片芯脆碎度分别为 0.30%, 0.04% 和 0.01%。包衣片释放度结果见图 2。由图 2 可知,酸性调节剂酒石酸和柠檬酸加速普瑞巴林的释放,有突释风险。原因可能是片芯微环境中加入酸性

调节剂,普瑞巴林溶解度增加,释放速率加快。而弱碱性调节剂柠檬酸钠有一定缓释效果,故最终选择柠檬酸钠作为 pH 调节剂。

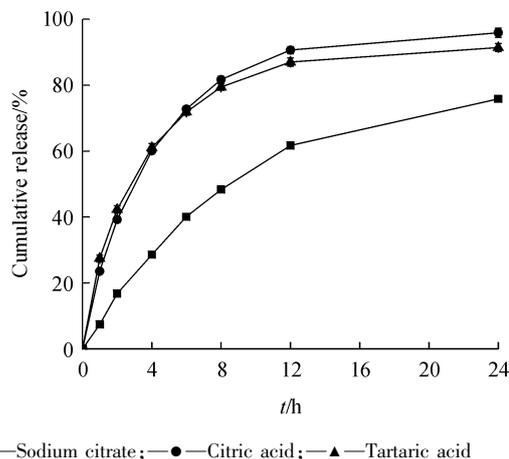


Figure 2 Release profiles of pregabalin CPOP tablets of different pH adjusting agents ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

进一步对柠檬酸钠的用量进行筛选。选用 25% 和 30% 的柠檬酸钠制备微孔渗透泵片,所得片芯脆碎度分别为 0.01% 和 0.20%。释放度结果见图 3。由图 3 可知柠檬酸钠在 25% ~ 30% 之间时,普瑞巴林释放随用量增加释放加快,可能是由于柠檬酸钠除了是弱碱性调节剂,也是渗透活性物质,可以使膜内外的渗透压差加大,释放加快。当柠檬酸钠用量较低时,pH 调节作用占优势;达一定用量以后,片芯微环境 pH 趋于恒定,而渗透压的影响增大,使释放加快。

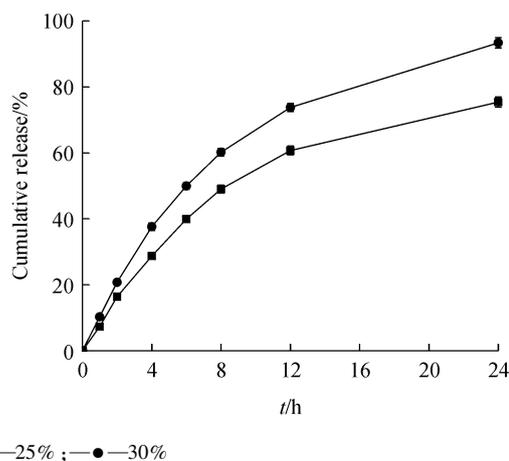


Figure 3 Release profiles of pregabalin CPOP tablets with different amounts of sodium citrate ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.1.3 硬脂酸镁的用量 分别选用 0.5%, 1.0%, 1.5% 的硬脂酸镁作为润滑剂,所得片芯脆

碎度分别 0.05%、0.04% 和 0.07%，包衣片的释放曲线两两之间相似因子最低为 82，结果表明实验范围内硬脂酸镁用量对片芯脆碎度和释放曲线无影响，在保证压片顺利进行的前提下，选择用量最少的 0.5% 硬脂酸镁进行试验。

3.1.4 硬度 分别选用 5~6 kg/cm²、6~7 kg/cm²、7~8 kg/cm² 的硬度制备微孔渗透泵片，所得片芯脆碎度分别为 0.20%、0.08% 和 0.08%，包衣片的释放曲线两两之间相似因子最低为 81。结果表明实验范围内，硬度越大，脆碎度越小，当硬度达到 6 kg/cm² 以上时，硬度对脆碎度影响变小。考察范围内硬度对普瑞巴林释放曲线无影响。

3.2 包衣处方和工艺的筛选

3.2.1 致孔剂的种类和用量 分别选用 PEG400、PEG1500 和 PEG6000 作为致孔剂，占 CA 重量的 60%，包衣增重为 3%。由图 4 可知，随 PEG 相对分子质量增加，释放减慢，可能是当使用相同质量的 PEG 类致孔剂，相对分子质量越大，PEG 分子数目越少，溶解后形成的微孔越少使释放减慢。本研究最终选用液体状态，相对分子质量较小的 PEG400，能明显缩短包衣液的配制时间，又便于调节释放。

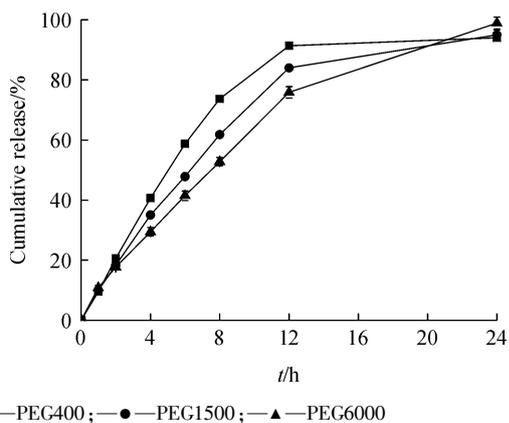


Figure 4 Release profiles of pregabalin CPOP tablets using different porogen ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

本研究中对 PEG400 的用量进行了进一步的筛选。相同包衣液中分别加入 CA 重量 10%、50%、60% 和 90% 的 PEG400，包衣增重为 5%。由图 5 释放度结果可知，增加致孔剂 PEG400 的用量，普瑞巴林释放明显加快。

3.2.2 增塑剂 渗透泵制剂中增塑剂用于调节半透膜的强度和韧度。选择三醋酸甘油酯作为增塑

剂考察其对渗透泵片释放度的影响，参考辅料手册三醋酸甘油酯浓度选择 10%。包衣片释放度结果显示，含 10% 三醋酸甘油酯作为增塑剂的渗透泵片与无增塑剂的渗透泵片释放度相似因子为 83，可知有无增塑剂对释放度无影响。片芯处方中无遇水膨胀的辅料，致孔剂 PEG400 也有增塑作用，其调节的 CA 半透膜强度与韧度足以抵抗药室产生的静水压，故本处方中不加入其他增塑剂。

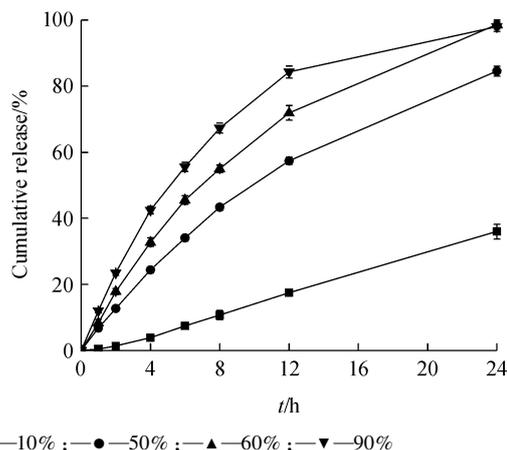


Figure 5 Release profiles of pregabalin CPOP tablets using different amounts of PEG400 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.2.3 包衣增重 选择 3%、4%、5% 的包衣增重包衣，由图 6 所示的释放度结果可知，随包衣增重变大，释放变慢。包衣增重越大，包衣膜越厚，环境中水分透过半透膜以及药物在静水压作用下从片芯释放的孔道变长，向外的压力变小的同时向外的阻力增大^[10]，导致释放速率变慢。

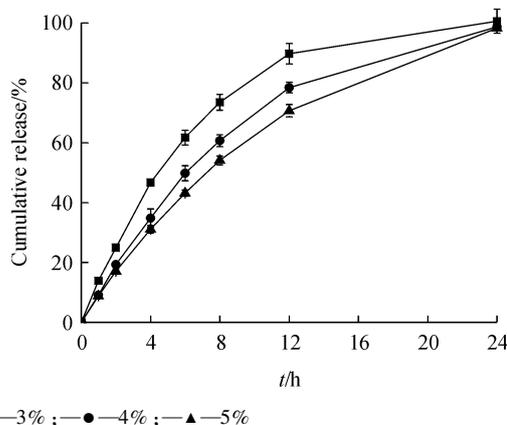


Figure 6 Release profiles of pregabalin CPOP tablets using different coating weight ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.3 最优处方的考察

在上述单因素考察的基础上，选取柠檬酸钠用

量、PEG400 用量和包衣增重为影响因素 A, B 和 C, 分别选择 3 个水平。3 个因素的 3 个水平 1, 2, 3 分别为: 柠檬酸钠 (A): 25.5%, 27.5%, 30.0%; PEG400 (B): 50%, 60%, 90%; 包衣增重 (C): 3%, 4%, 5%。采用正交表 L₉(3³) 设计试验, 见表 1, 制备微孔渗透泵片, 测定各处方 24 h 内的累积释放百分数。以 2, 6 和 24 h 的累积释放百分数和 12 h 内以时间-累积释放百分数作线性回归所得直线的相关系数 *r* 为单指标, 采用加权评分法将多个指标转化为单指标, 用单指标的分析方法获得多指标试验的结论^[11]。综合单指标 L 的计算公式如下:

$$L = 100 \times \sum (|P_i - S_i| \times 1) + |r - 1| \times 2$$

i 分别表示 2, 6, 24 h; *S_i* 为对应时间目标释放曲线的累积释放度, 依次为 20%, 55% 和 95%; *P_i* 为对应时间实际累积释放度; *r* 为相关系数。根据渗透泵型给药制剂的特点, 将累积释放度的权重系数定为 1; 相关系数的权重系数定为 2。正交试验设计和极差分析结果见表 1。

Table 1 Design and result of the orthogonal test of pregabalin CPOP

No.	A			L
	1	2	3	
1	1	1	1	17.10
2	1	2	3	7.09
3	1	3	2	21.50
4	2	1	3	19.80
5	2	2	2	1.70
6	2	3	1	14.00
7	3	1	2	17.50
8	3	2	1	2.00
9	3	3	3	17.89
k1	15.23	18.13	11.03	
k2	11.83	3.60	13.57	
k3	12.46	17.80	14.93	
R	3.40	14.54	3.89	

A: the amount of sodium citrate, level 1-3 respectively represent 25.5%, 27.5% and 30.0%; B: the amount of polyethylene glycol 400, level 1-3 respectively represent 50%, 60% and 90% of the amount of the coating material; C: the coating weight increment, level 1-3 respectively represent 3%, 4% and 5%

由表中的极差大小可知, 因素的主次顺序为 B-C-A, 因素 PEG400 的用量计算所得的极差最大, 对 L 指标的影响最大, 其余两个因素的影响次之。L 越小, 表示释药速率越接近零级释药规律, 故本试验选取每个因素 k₁、k₂、k₃ 最小的那个水平, 即组合 A₂B₂C₁, 柠檬酸钠用量为 27.5%、PEG400 用量为 60%, 包衣增重为 3%。

结合单因素考察和正交试验结果得到片芯和包衣液最优处方如下:

片芯: 普瑞巴林 82.5 mg; MCC 40%; 柠檬酸钠 27.5%; 5% PVP K30 适量; 硬脂酸镁 0.5%。

包衣液: PEG400 60% (占 CA 重量比); 包衣增重 3%; 丙酮-水混合溶剂适量。

3.4 体外释药性能的研究

3.4.1 释放介质对释放度的影响 考察不同浓度 NaCl 溶液对释放的影响。分别用浓度为 0、0.5、1.0 和 1.5 mol/L 的 NaCl 溶液作为释放介质测定渗透泵片的释放度, 结果见图 7, 可见随 NaCl 浓度提高, 释放减慢。

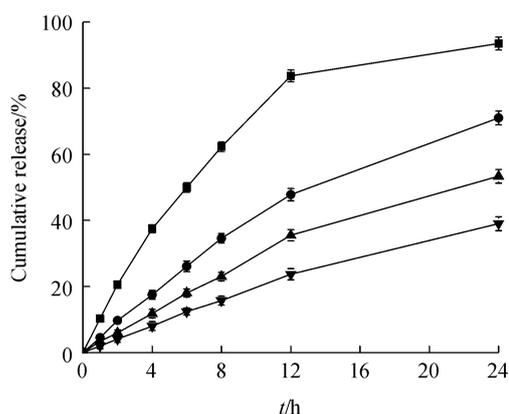


Figure 7 Release profiles of pregabalin CPOP in different concentrations of NaCl solution ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

考察不同 pH 释放介质对释放的影响。以水、pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸缓冲液作为释放介质分别测定渗透泵片的释放度, 4 条曲线两两之间相似因子最低为 63, 均大于 50, 表明不同 pH 对普瑞巴林渗透泵片的释药行为无显著性影响。

3.4.2 渗透泵片释放机制的研究 将最优处方自制片在水介质中 0 ~ 12 h 释放度的数据分别用一级方程 $\ln(1 - Qt) = a + bt$, 零级方程 $Qt = a + bt$ 和 Higuchi 方程 $Qt = a + b\sqrt{t}$ 进行拟合, 其中 *Qt* 为 *t* 时累积释放百分率, *t* 为取样时间, *a*、*b* 均为常数。拟合相关系数 *r* 越大拟合结果越好, 与一级、零级和 Higuchi 方程拟合的 *r* 分别为 0.988 8, 0.991 6, 0.981 0, 说明普瑞巴林前 12 h 释放呈零级动力学特征。

对于确定处方工艺的微孔渗透泵片释药机制

的公式 $\frac{dm}{dt} = \frac{KA}{h} \times \Delta\pi \times S$, 可简化为 $\frac{dm}{dt} = L \times \Delta\pi \times S$, L 为常数, $\Delta\pi$ 为半透膜内外渗透压差, S 为药物的溶解度^[12], 若药物在不同介质中的平衡溶解度差异不大, 药物释放速率的主要影响因素即为半透膜内外的渗透压差^[13]。普瑞巴林原料药在不同浓度的 NaCl 溶液中的平衡溶解度差异不大, 而微孔渗透泵片在不同的 NaCl 溶液中, 随着膜内外渗透压差的减小, 释放逐渐变慢, 说明微孔渗透泵片的释药主要以渗透机制为主。以渗透压为主要释药机制的制剂受生理因素的影响较小, 只要片芯内的药物溶液维持饱和状态, 释药速率恒定, 即以零级动力学释放药物。

4 结论

本研究对普瑞巴林微孔渗透泵片的处方与工艺因素进行了单因素考察, 并选择有显著影响的柠檬酸钠用量、PEG400 用量和包衣增重 3 个因素进行了正交试验, 得到最优处方为: 柠檬酸钠用量 27.5%, PEG400 用量 60%, 包衣增重 3%, 处方工艺重现性良好。

体外释放度实验证明, 普瑞巴林微孔渗透泵片前 12 h 释放呈现零级动力学特征, 能延缓药物释放, 对于需要长期用药的患者, 普瑞巴林微孔渗透泵片可以延长药效, 减少给药次数, 提高患者顺应性, 降低血药浓度波动, 从而增强制剂的安全性, 具有重要的研究价值和广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Li Z, Taylor CP, Weber M, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta-1$ and $\alpha(2)\delta-2$ calcium channel subunits. [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, **667**(1/2/3): 80-90.
- [2] Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin; is a single mechanism responsible for several pharmacological activities[J]? *Trends Pharmacol Sci*, 2013, **34**(6): 332-339.
- [3] Tassone DM, Boyce E, Guyer J, et al. Pregabalin; a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders[J]. *Clin Ther*, 2007, **29**(1): 26-48.
- [4] Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, **50**(8): 941-950.
- [5] Shokri J, Ahmadi P, Rashidi P, et al. Swellable elementary osmotic pump (SEOP): an effective device for delivery of poorly water-soluble drugs[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, **68**(2): 289-297.
- [6] Chen FW, Guo Z, Li HY, et al. Correlation of Fuzilizhong chemome release from osmotic pump tablets and intrinsic dissolution characteristics from powders[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2012, **43**(4): 329-333.
- [7] Li XD, Pan WS, Nie SF, et al. Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional chinese medicine compound recipe [J]. *J Control Release*, 2004, **96**(3): 359-367.
- [8] Adibkia K, Hanaee J, Ghanbarzadeh S, et al. Micro-suspension coating method; a new approach in formulation and development of controlled porosity osmotic pump systems[J]. *Drug Res*, 2013, **64**(4): 203-207.
- [9] Kanagale P, Lohray BB, Misra A, et al. Formulation and optimization of porous osmotic pump-based controlled release system of oxybutynin. [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2007, **8**(3): E13-E19.
- [10] Li GJ, Wang YJ, Chen HM, et al. Can semipermeable membranes coating materials influence *in-vivo* performance for paliperidone tri-layer ascending release osmotic pump tablet; *in vitro* evaluation and *in vivo* pharmacokinetics study[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, **10**(2): 128-137.
- [11] He W, Xue WD, Tang B. *Optimization Test Design Method and Data Analysis*[M]. Chemical Industry Press (化学工业出版社), 2012.
- [12] Mohanty S, Sahu M, Sirisha A. Osmotic pump a novel approach to control drug delivery[J]. *Indo Am J Pharm Res*, 2014, **4**(5): 2367-2373.
- [13] Xu XH, Liao LY, Jiang T. Release mechanism of PNS micro-porous membrane osmotic pump tablets[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2012, **18**(8): 12-14.