

· 综 述 ·

渗透泵给药系统的研究进展

马 磊*

(国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

摘 要 渗透泵给药系统可以实现药物的恒速释放, 同时药物释放不受胃肠道 pH 及胃肠道蠕动的影响, 具有良好的体内外相关性。此外, 渗透泵制剂可以实现药物的持续释放, 并降低血药浓度波动, 从而降低药物的毒副作用。对于半衰期短的药物, 渗透泵制剂可以提高药物疗效并降低毒性。因此, 渗透泵制剂受到药物制剂工作者的广泛关注。本文通过查阅近几年国内外关于口服渗透泵给药系统的相关文献, 介绍了现在国内外新型渗透泵制剂的研究现状, 包括微孔渗透泵、夹层渗透泵、胃滞留型渗透泵、皮下埋植型纳米自乳化型渗透泵等多种新型给药系统, 为渗透泵给药系统的研究与设计提供参考。

关键词 恒速释药; 零级释放; 渗透泵给药系统; 缓控释制剂

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)06-0726-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140620

Progress in osmotic pump drug delivery system

MA Lei*

Center for Drug Evaluation, CFDA, Beijing 100038, China

Abstract Osmotic pump drug delivery system (OPDDS) can obtain an extended drug release at zero-order rate. The release condition is not influenced by the gastric pH and hydrodynamic conditions of the body and exhibits good *in vitro-in vivo* correlation. Additionally, it can significantly reduce drug administration to one time a day and decrease the fluctuation of drug concentration in plasma, achieving better patient compliance and adherence. Besides, it can improve the therapeutic efficiency of drugs with short biological half-lives, reducing or eliminating the side-effects. Therefore, the OPDDS is a focus of pharmaceuticals research. In this article, new progresses in the research of osmotic pump preparations, such as micro-porous osmotic pump drug delivery system, sandwiched osmotic pump drug delivery system, gastric-resident osmotic pump drug delivery system, subcutaneous osmotic pump drug delivery system, are reviewed for the pharmaceutical researchers to design and develop new osmotic pump delivery systems.

Key words constant drug release; zero-order rate; osmotic pump drug delivery system; sustained-release drug delivery

This work was supported by China National Key High-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2014ZX09507004)

从 20 世纪开始, 药物传递系统 (drug delivery system, DDS) 越来越受到药物研究人员的广泛关注。药物释放速率是评价药物传递过程很重要的一个指标, 许多科学家也致力于运用各种方法对释药速度进行控制。缓控释制剂是指能延缓药物释

放的一类给药系统, 其在规定的释放介质中, 按要求恒速或非恒速释放药物。与普通制剂相比, 缓控释制剂可以大大提高患者的顺应性, 减少服药次数; 释药徐缓, 平衡血药浓度, 避免峰谷现象产生, 有利于减少药物的不良反应, 降低耐药性等。因

* 收稿日期 2014-11-06 * 通信作者 Tel: 010-6858556 E-mail: mal@cde.org.cn
基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (No. 2014ZX09507004)

此,据统计,近些年市场上销售的药物制剂中,口服缓控释给药系统受到了人们的青睐,占有较大的市场份额^[1-3]。

大部分的缓控释制剂均以贮库型、骨架型或者渗透系统为基础而设计。贮库型控释给药系统主要以包衣的微丸与片剂为主,该类型中药物的释放取决于其包衣膜的性质。骨架型控释制剂是将药物均匀分散在高分子材料中所形成的制剂。骨架内的药物首先溶解,然后通过高分子材料扩散到骨架外表面,然后再扩散入释放介质中。简单的扩散机制使得以上两种制剂中药物的释放受到胃肠道等生理因素的限制。渗透泵型控释制剂(osmotic pump preparations)是利用渗透压原理制成,可以实现药物的恒速释放,受生理因素的影响较小,是目前应用最多的控释制剂^[4-6]。本文主要介绍近几

年国内外渗透泵制剂的研究进展。

1 渗透泵制剂的释药原理

渗透泵型给药系统按照制剂结构特征可以分为单室渗透泵和多室渗透泵。单室渗透泵是最简单的渗透泵系统,由片芯经过包衣制成。片芯由药物与高渗材料组成,包衣膜由高分子材料形成一层半透膜,膜具有刚性,且膜内体积一定,当液体通过半透膜渗入片芯后,片芯内渗透压升高,将药物溶液从已打在半透膜上的释药小孔中泵出,因此单室渗透泵常用于实现易溶性药物的控释。多室渗透泵是在单室渗透泵的基础上添加推动室,以使难溶性药物达到理想释放速率^[7]。表 1 总结了渗透泵制剂常用的半透膜包衣材料、渗透压调节剂与推动剂材料种类。

表 1 常用渗透泵制剂材料

半透膜包衣材料	渗透压调节剂	推动剂
醋酸纤维素、乙基纤维素、丙酸纤维素、聚乙 烯醇、聚氯乙烯、聚乙烯等	氯化钠、果糖、甘露醇、山梨醇、葡萄糖等	聚乙烯吡咯烷酮(相对分子质量 1 万~36 万)、Carbopol 羧基聚合物(相对分子质量 45 万~400 万)、聚羟基甲基丙烯酸烷基酯(相对分子质量 0.3 万~500 万)

2 新型渗透泵给药系统

2.1 微孔型渗透泵给药系统(micro-porous osmotic pump drug delivery system)

微孔渗透泵制剂不同于传统渗透泵制剂,该类制剂无需激光或其他机械设备在衣膜上打孔,主要依靠在衣膜中的水溶性致孔剂遇水形成的通道增加衣膜的通透性,且药物通过致孔剂形成的微孔释放出来。微孔渗透泵的制备工艺简单,可以降低或避免由于单一释药孔释药造成的局部药物浓度过高产生的副作用和释药孔堵塞造成的药物无法释放,因此微孔渗透泵制剂具有较好的应用前景。

王伟等^[8]设计的间尼索地平微孔渗透泵系统采用磺丁基醚-β-环糊精作为增溶剂,将其与难溶性药物尼索地平混合均匀后利用滚圆法制备丸芯,随后流化床包衣制备了尼索地平微孔渗透微丸。体外释放结果表现出显著零级释放特征,并能在 12 h 内恒定释放。

刘辉等^[9]制备了盐酸安非他酮微孔型渗透泵片,并对其体外释药模型进行拟合。采用《中华人民共和国药典》2005 版二部附录 XD 第一法对盐酸安非他酮微孔型渗透泵片不同时间的累计释放

量进行测定,并利用零级模型、一级模型、Weibull 分布模型、Higuchi 方程、Hixson-Crowell 方程、Neibergull 方程、Ritger-peppas 方程对释药数据进行拟合。最终推断出盐酸安非他酮微孔型渗透泵片中药物的释放符合 Ficks 扩散,并以零级模型拟合的线性关系最佳。

Kumaravelrajan 等^[10]制备的多孔渗透泵系统,实现了同时对硝苯地平/美托洛尔的 12 h 控释。在筛选处方过程中,分别使用不同类型(PVP、PEG-400、HPMC)及不同含量(30%、40%、50%)的制孔剂制备硝苯地平/美托洛尔多孔渗透泵片,并测定药物释放。结果表明,制孔剂对药物释放直接相关,随包衣液中 PVP 含量增加,释放速率显著加快。

Kan 等^[11]对丹参酚酸 B 微孔渗透泵制剂进行了药代动力学的评价。药代动力学结果表明,丹参酚酸 B 微孔渗透泵制剂与丹参酚酸 B 速释制剂相比,其最大血药浓度明显降低,丹参酚酸 B 在血液中的浓度也更加平稳,药时曲线中 AUC 增大,达峰时间与平均滞留时间延长。

吴晓丽等^[12]制备了苦参素微孔渗透泵片并考察了释放介质、转篮转速、渗透压差等因素对药物

释放的影响。通过计算表明,渗透压的改变对药物释放的影响超过80%,调节渗透压,可使苦参素的平均释药速率达到12.97 mg/h。并且,将制孔剂加入包衣膜中,既简化了经典渗透泵的工艺,又降低了成本。

2.2 夹层渗透泵给药系统 (Sandwiched osmotic pump drug delivery system)

夹层渗透泵给药系统也称三明治型渗透泵给药系统,片芯中介于两侧药物层中间的聚合物助推层吸水膨胀将药物通过两侧的释放孔释放出来。

Liu等^[13]制备的硝苯地平控释给药系统采用了夹层渗透泵给药技术,由中间的片芯与上下两层具孔乙酸纤维素膜包围,片芯包含助推层以及两个附着的药物层。处方前研究结果显示助推层与药物层均对硝苯地平的释放起重要作用,其中助推层中氯化钾含量、药物层中聚氧乙烯含量对硝苯地平的释放具有最明显影响。体外释放结果表明硝苯地平夹层渗透泵片可以保持4~24 h的控制,速率为0.86~1.12 mg/h。

Qin等^[14]利用夹层渗透技术制备了盐酸二甲双胍与瑞格列奈控释片。亲水聚合物PVP K90提高了盐酸二甲双胍溶液的黏度,增加药物扩散的路径,防止突释,实现了盐酸二甲双胍药物10~12 h的控释。瑞格列奈由于溶解度低,制备成固体分散体置于片芯,固体分散体置于渗透泵中提高了瑞格列奈在胃肠道内小肠部位的吸收,可实现8 h的零级释放。盐酸二甲双胍/瑞格列奈夹层渗透泵片中盐酸二甲双胍与瑞格列奈的达峰时间分别为7.5与6 h,两种药物的释放行为基本同步,提高了两种药物在糖尿病治疗中的协同作用。

Kumaravelajan等^[15]制备了硝苯地平酒石酸美托洛尔夹层渗透泵片。利用聚氧乙烯作为药物层的增稠剂,可膨胀的水凝胶制备推动层。体外释放实验表明两种药物均可以保持16 h的零级释放,经过3个月的加速试验此处方依然保持稳定。

2.3 胃滞留型渗透泵系统 (gastric-resident osmotic pump drug delivery system)

Guan等^[16]将法莫替丁并添加铁粉制成胃滞留型渗透泵片,通过铁粉与胃液反应产生的氢气作为助推剂,使药物从单层渗透泵片中释放。铁粉的添加还可以增加渗透泵系统密度达2.5 g/cm³,使其可在胃内滞留时间延长至7 h,并实现药物的零

级释放。

方瑜等^[17]制备了厄贝沙坦胃滞留型渗透泵片,并对其体内药动行为进行了研究。利用双周期自身交叉试验法对其制备的厄贝沙坦胃滞留型渗透泵片与市售厄贝沙坦片进行对比。实验结果表明,厄贝沙坦片和厄贝沙坦胃滞留渗透泵片在犬体内的 $t_{\max}$ 分别为 (1.21 ± 0.76) 和 (5.43 ± 3.79) h, $c_{\max}$ 分别为 $(2.93 \pm 0.71) \times 10^4$ 和 $(1.87 \pm 0.45) \times 10^4$ μg/L。统计学结果显示了厄贝沙坦胃滞留渗透泵片较参比制剂厄贝沙坦片 $t_{\max}$ 明显延长, $c_{\max}$ 显著降低,具有明显的缓释作用。厄贝沙坦制备成胃滞留型渗透泵片可以使其在整个释药周期内均能滞留在胃液中,释药后厄贝沙坦在胃液酸性溶液中快速溶解并吸收,保证生物利用度。此课题组^[18]还制备了连莢总生物碱胃滞留双室渗透泵片,其利用推动层中的多孔微球的浮力作用使片子漂浮于胃液,吸水膨胀后将药物从释药小孔中推出,既具有零级释放特征,又保证了药物层各成分的同时释放。

2.4 皮下植入型渗透泵系统 (subcutaneous osmotic pump drug delivery system)

Hill等^[19]制备了皮下植入的微型渗透泵给药系统来实现纳米混悬液的控释。将难溶性药物制备成不同黏度的纳米混悬液,纳米混悬液的黏度是影响药物释放的最重要的因素之一。高黏度(31.65 mPa·s)纳米混悬液表现出了体外零级释放的特点,而低黏度(2.18 mPa·s)纳米混悬液在一开始时产生突释,最终表现出一级释放的特征。体内实验的结果显示了高黏度的纳米混悬液AUC₀₋₁₂比低黏度的纳米混悬液高出了44%,但统计学上无显著性差异。与静脉注射相比,皮下植入的渗透泵制剂在168 h之内维持血药浓度在0.42 μg/mL左右,而静脉注射的纳米混悬液制剂其血药浓度在6 h之后便开始显著下降,这表现出了皮下植入型渗透泵系统在体内及体外对纳米混悬液都可以表现出良好的控释效果。

Brigham等^[20]通过皮下植入的渗透泵系统持续向野生型小鼠体内输入γ-分泌酶抑制剂ELND006,并检测脑、脑脊液、血浆中的Aβ蛋白水平。结果表明,以10 mg/(kg·d)、5 mg/(kg·d)剂量给药后可明显检测到脑、脑脊液、血浆中Aβ蛋白表达的降低;当给药剂量降低至2 mg/(kg·d)

时,脑内依旧可以检测到 A β 蛋白含量明显降低,但脑脊液、血浆中 A β 蛋白表达并没有明显变化。这项结果对 A β 蛋白在临床上作为蛋白标记物具有很大的帮助。

2.5 纳米自乳化型渗透泵系统 (self-emulsifying osmotic pump drug delivery system)

Zhang 等^[21]制备了一种新型的渗透泵片来实现环孢素 A 的控释,其利用了纳米自乳化传递系统 (SNEDDS) 增强吸收的能力来实现环孢素 A 控释的渗透策略。由 Labrafilm 1944 CS、还原二元醇 P、聚氧乙烯蓖麻油组成的液态 SNEDDS 被制备片芯的辅料吸收后,制备成渗透泵片。由于环孢素 A 对纳米载体的高亲和性与在释放介质的低溶解度,使其极少量从纳米乳中游离出来,体外释放结果与零级释放相似度高达 0.98;药代动力学结果也体现出了明显的控释特征:吸收稳定、消除速率减慢且血药浓度平稳,与市售制剂生物等效。

Wei 等^[22]制备了自乳化型卡维地洛渗透泵片,并简化将难溶性药物制备成双层渗透泵片的工艺,制备方便。药物 12 h 内释放超过 85%,与初级渗透泵片相比,释放完全。

2.6 pH 依赖型渗透泵系统 (pH-dependent osmotic pump drug delivery system)

Ouyang 等^[23]设计了复方二甲双胍/格列吡嗪渗透泵片。此系统可以同时延长二甲双胍/格列吡嗪的传送时间,并减少 2 型非胰岛素依赖糖尿病的多药耐药性。在片芯中加入 Na₂CO₃ 作为格列吡嗪的增溶剂,并调节药物释放过程中片芯微环境的 pH 以使格列吡嗪释放完全。体外释放结果表明,在 pH 6.8 介质中二甲双胍/格列吡嗪可接近零级释放,并可在 10 h 释药完全。比格犬中的交叉实验也表现出与传统药物相比具有明显的缓释效果。

2.7 结肠靶向渗透泵系统 (colon-specific osmotic pump drug delivery system)

Chaudhary 等^[24]制备了同时包载盐酸双环胺、双氯芬酸钾的微型结肠靶向双层渗透泵片,其利用结肠中的酶系统将包衣膜上的果胶分解而产生释放药物的小孔,既可防止药物的提前泄漏,又实现了靶向释药。原位孔道的形成可在与介质接触后的预定时间内形成,并且释药速率与半透膜中制孔剂用量呈正相关。体外结果呈现出 24 h 内零级释放的特点,实现了靶向与控释相结合。

2.8 时控型渗透泵系统 (time-released osmotic pump drug delivery system)

Xin 等^[25]制备了一种时控型的渗透泵递药系统。利用压缩包衣技术制备盐酸地尔硫草时控渗透泵片并对其进行了体内外评价。结果表明,盐酸地尔硫草在体外起初具有 4 h 的滞留时间,并在随后的 20 h 的时间内符合零级释放特点。对比格犬口服给药后,盐酸地尔硫草时控渗透泵片与参比制剂的血浓峰值与草几乎相同,但是达峰时间却推迟 9 h,这表明了此时控渗透泵系统可以明显延长盐酸地尔硫草的滞留时间。

杨楚颖等^[26]制备了盐酸曲美他嗪时控渗透泵片,通过水凝胶层与包衣层厚度延长药物滞留时间,使盐酸曲美他嗪在保证缓慢恒速释药的同时,还具有 4 h 时滞释药的特点。

2.9 中药多组分中的应用

随着缓控释技术的不断发展,以渗透泵为代表的新型药物传输系统越来越多地应用于传统的中药复方领域。

段鸿云等^[27]利用三七总皂苷提取物同乳糖等辅料混合制得片芯,以醋酸纤维素为主要半透膜材料制得单释药孔的三七总皂苷渗透泵片,通过考察包衣厚度、渗透压调节剂的用量、释药孔等因素等,筛选出了最佳处方工艺,结果显示该渗透泵片具有零级释药特征,能够满足心血管患者长期用药的要求。

陈方伟等^[28]将附子理中浸膏和乳糖、甘露醇、NaCl 和 PVP 制备得到片芯,以醋酸纤维素为半透膜材料,PEG 400 为制孔剂并通过激光打孔得到附子理中渗透泵片,利用表层溶解/侵蚀成像检测系统评价了渗透压调节剂、PVP、乳糖等用量对于溶出特征的影响,筛选得到了最优处方。

3 结 语

与其他缓控释制剂相比,渗透泵制剂具有明显的优点:药物释放符合零级释药特征,释药行为不受胃肠道活动、食物以及介质环境 pH 等的影响,并且体内药代动力学实验也证明了其具有明显的缓释效果,体内外相关性较好等。随着科学技术的不断发展,渗透泵制剂的制备工艺也逐渐完善,不断推动渗透泵制剂的工业化生产。因此,渗透泵制剂具有广泛的发展与应用前景。

参考文献

- [1] Pradhan R, Kim YI, Chang SW, *et al.* Preparation and evaluation of once-daily sustained-release coated tablets of tolterodine-L-tartrate[J]. *Int J Pharm*, 2014, **460**(1/2): 205–211.
- [2] Zhang L, Jiang P, Liu J. Novel sustained-release of propafenone through pellets; preparation and *in vitro/in vivo* evaluation[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(9): 15 503–15 511.
- [3] Khan R, Ashraf MS, Afzal M, *et al.* Formulation and evaluation of sustained release matrix tablet of rabeprazole using wet granulation technique[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2014, **6**(3): 180–184.
- [4] Amabile CM, Bowman BJ. Overview of oral modified-release opioid products for the management of chronic pain[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, **40**(7/8): 1 327–1 335.
- [5] Prisant LM, Elliott WJ. Drug delivery systems for treatment of systemic hypertension[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, **42**(11): 931–940.
- [6] Michelson EL. Calcium-antagonists in cardiology -update on sustained-release drug delivery systems[J]. *Clin Cardiol*, 1991, **14**(12): 947–950.
- [7] Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, *et al.* Oral osmotically driven systems; 30 years of development and clinical use[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, **73**(3): 311–323.
- [8] Wang W, Zhang J, Qi XD. Preparation and drug release mechanism of m-nisoldipine osmotic pump pellets[J]. *J China Pharm* (中国药房), 2012, **23**(33): 3 102–3 105.
- [9] Liu H, Zhang J, Xu S. Formulation screening and *in vitro* dissolution model fitting of bupropion hydrochloride microporous osmotic pump tablets[J]. *China Pharm J* (中国药学杂志), 2011, **46**(15): 1 179–1 183.
- [10] 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**(51). doi:10.1186/1476-511X-10-51.
- [11] Kan SL, Li J, Liu JP, *et al.* Evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics relationships for salvianolic acid B microporous osmotic pump pellets in angina pectoris rabbit[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **9**(3): 137–145.
- [12] Wu XL, Wang B. Preparation of microporous osmotic pump tablets of marine[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2010, **41**(1): 45–49.
- [13] Liu LX, Ku J, Khang G, *et al.* Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system[J]. *J Control Release*, 2000, **68**(2): 145–156.
- [14] Qin C, He W, Zhu CL, *et al.* Controlled release of metformin hydrochloride and repaglinide from sandwiched osmotic pump tablet[J]. *Int J Pharm*, 2014, **466**(1/2): 276–285.
- [15] Kumaravelrajan R, Narayanan N, Suba V, *et al.* Simultaneous delivery of nifedipine and metoprolol tartrate using sandwiched osmotic pump tablet system[J]. *Int J Pharm*, 2010, **399**(1/2): 60–70.
- [16] Guan J, Zhou LY, Nie SF, *et al.* A novel gastric-resident osmotic pump tablet; *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2010, **383**(1/2): 30–36.
- [17] Fang Y, Pan ZH, Cao DY. Study on preparation and pharmacokinetics of irbesartan floating osmotic pump tablets in dogs[J]. *J China Pharm* (中国药房), 2013, **24**(1): 44–46.
- [18] Fang Y, Shi QW. Studies on preparation and dissolution test *in vitro* of intragastric floating two-chamber osmotic pump tablets of total alkaloids of *Coptis chinensis* and *Evodia rutaecarpa*[J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2011, **34**(5): 779–782.
- [19] Hill A, Geißler S, Weigandt M, *et al.* Control delivery of nanosuspensions from osmotic pumps: Zero order and non-zero order kinetics[J]. *J Control Release*, 2012, **158**(3): 403–412.
- [20] Brigham E, Wong A, Rampurna G, *et al.* Variable effects of the gamma-secretase inhibitor ELND006 on A β across different compartments (brain, ISF, CSF, and plasma) following sustained exposure via subcutaneous osmotic pumps in wild-type mice[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, **7**(4): S313–S314.
- [21] Zhang X, Yi YN, Qi JP, *et al.* Controlled release of cyclosporine A self-nanoemulsifying systems from osmotic pump tablets: near zero-order release and pharmacokinetics in dogs[J]. *Int J Pharm*, 2013, **452**(1/2): 233–240.
- [22] Wei L, Li J, Guo L, *et al.* Investigations of a novel self-emulsifying osmotic pump tablet containing carvedilol[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, **33**(9): 990–998.
- [23] Ouyang D, Nie S, Li W, *et al.* Design and evaluation of compound metformin/glipizide elementary osmotic pump tablets[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, **57**(7): 817–820.
- [24] Chaudhary A, Tiwari N, Jain V, *et al.* Microporous bilayer osmotic tablet for colon-specific delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, **78**(1): 134–140.
- [25] Xin TG, Zhao Y, Jing HP, *et al.* A time-released osmotic pump fabricated by compression-coated method: formulation screen, mechanism research and pharmacokinetic study[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2014, **9**(4): 208–217.
- [26] Yang CH, Liu H, Lu L, *et al.* Preparation and formulation design of trimetazidine dihydrochloride time-controlled osmotic pump tablets[J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2014, **34**(8): 599–604.
- [27] Duan HY, Zhang S, Zhu PF, *et al.* Preparation of osmotic pump controlled release tablets of *Panax Notoginoside*[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2010, **16**(6): 6–10.
- [28] 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.