

由图可见, 自制伏立康唑片在 4 种溶出介质中 20 min 时均基本溶出完全, 而 2 种国产市售产品在一种或几种溶出介质中不能完全溶出, 这说明自制伏立康唑片体外溶出行为更好, 由此推测自制伏立康唑片在患者体内可能达到更好的疗效。

4 讨论

本研究成功制备了伏立康唑片, 处方工艺简单, 重现性良好。在处方研究中, 黏合剂首先选择 PVP K30 的水溶液, 但当其浓度为 20% 时效果仍不十分理想, 故改用分子量及黏度较大的 PVP K90 水溶液作为黏合剂。另外采用部分预胶化淀粉和一水乳糖共同作为填充剂, 部分预胶化淀粉在湿法制粒的过程中, 表现出黏合剂和崩解剂的双重功能, 这有利于提高片芯硬度及药物溶出度, 而一水乳糖为水溶性辅料, 也有利于提高药物溶出度。

本研究所得到的处方简单灵活, 在保持处方工艺不变的基础上, 仅调整片重即可制备规格为 50 mg 的样品, 这对于工业化大生产也是极为有利的。

REFERENCES

- [1] LI R Y, YU J. Progress in antifungal [J]. Chin J Clin (中国临床医生), 2010, 38(11): 54-56.
- [2] SHEN Y Z. Voriconazole in the treatment of fungal infections [J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2009, 30(12): 715-720.
- [3] QUINDÓS G, SÁNCHEZ-VARGAS L O, VILLAR-VIDAL M, et al. Activities of fluconazole and voriconazole against bloodstream isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a 14-year study in a Spanish tertiary medical centre [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 31(3): 266-271.
- [4] ENACHE-ANGOULVANT A, GIRARD A, POIROT J L, et al. *In vitro* activity of caspofungin and voriconazole against uncommon *Candida spp* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 33(6): 595-596.
- [5] HERBRECHT R, DENNING DW, PATTERSON TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis [J]. N Engl J Med, 2002, 347(6): 408-415.
- [6] WALSH T J, PAPPAS P, WINSTON D J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever [J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 225-234.
- [7] PEN K K, WONG C F. Application of similarity factor in development of controlled release diltiazem tablet [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(7): 723-730.

收稿日期: 2011-11-12

厄贝沙坦胃滞留夹芯渗透泵片的制备及体外释放度考察

方瑜, 潘振华, 曹德英(河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 对厄贝沙坦胃滞留夹芯渗透泵片(SOPT)的制备方法进行研究, 并考察其体外释放度。方法 分别以膨胀速度、水渗透速率、低剪切黏度、屈服应力及释放度为评价指标, 确定处方中膨胀剂材料、致孔剂、助悬剂、促渗剂的用量。结果 最佳处方: 膨胀剂为 PEO(M_w 5 000 000)与 HPMC 混合物(4:1), 用量 70 mg; 促渗剂氯化钠用量为 25 mg; 包衣液致孔剂 PEG400 用量 8%; 助悬剂 PEO(M_w 200 000), 用量为厄贝沙坦的 1/4。释药行为符合零级方程, 具有明显的控释特征。结论 SOPT 具有良好的体外控释效果, 可进一步进行体内释药行为考察。

关键词: 厄贝沙坦; 夹芯渗透泵片; 胃滞留; 体外释放

中图分类号: R944.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)01-0154-04

Preparation and Dissolution Test *in Vitro* of Intragastric Floating Sandwiched Osmotic Pump Tablets of Irbesartan

FANG Yu, PAN Zhenhua, CAO Deying(Pharmacy Faculty of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study prescription and technique of intragastric floating sandwiched osmotic pump tablets (SOPT) of irbesartan and inspect release property *in vitro*. **METHODS** The swelling rate, permeation rate of water, shear viscosity of slow-speed revolution, yield stress and release property was inspected to determine the dosage of the swelling agent, porous agent, suspending agent and osmotic agent. **RESULTS** The optimization of prescription and technique were defined: swelling agent was a mixture of PEO(M_w 5 000 000) and HPMC as a ratio of 4:1 (the dosage was 70 mg); osmotic agent

作者简介: 方瑜, 男, 博士, 讲师 Tel: (0311)86265591 E-mail: tri99@126.com

sodium chloride was 25 mg; porous agent PEG 400 was 8%; the ratio of suspending agent PEO(M_w 200 000) to irbesartan was 1 : 4. The release behavior of SOPT coincided with zero-level equation well and the character of controlled-release was transparent. **CONCLUSION** SOPT has good controlled-release *in vitro* and the release behavior *in vivo* need to be investigated.

KEY WORDS: irbesartan; sandwiched osmotic pump tablets; intragastric floating; release *in vitro*

在我国,目前需要通过血液或者腹膜透析,甚至需要移植肾脏才能维持生命的终末期肾病(ESRD)正成为一种日益严重的医疗问题和社会负担。导致ESRD的首要病因是糖尿病肾病^[1]。厄贝沙坦是目前惟一具有全程干预糖尿病肾病进程证据的血管紧张素受体拮抗剂(ARB)^[2-3]。基于大量确凿的临床研究证据,欧洲药品审评机构(EMA)和美国FDA2002年批准了厄贝沙坦用于糖尿病肾病患者的治疗。对于给予厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病患者,坚持长期治疗是成功的关键。对于血压正常的早期糖尿病肾病患者,给予厄贝沙坦进行治疗。患者口服厄贝沙坦普通片剂(目前厄贝沙坦的主要上市制剂)后,在胃内崩解,药物较快的溶出并被吸收,体内血药浓度迅速达到峰值,由于厄贝沙坦的生理活性,部分患者可能出现一过性的体位性低血压。该种不良反应的发生,将严重降低患者的依从性,导致治疗失败。厄贝沙坦胃漂浮型渗透泵控释片具有明显的零级释药特征,控制患者口服厄贝沙坦后的血药浓度保持在尽可能平稳的水平,从而避免血药峰谷波动现象^[4],减少不良反应,显著提高患者依从性,使厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病患者获得成功。

厄贝沙坦在水中不能溶解,如果开发普通双室渗透泵控释制剂,口服后会在肠道中排出药物固体微粒,但药物的溶解存在困难,难以达到预期的生物利用度。由于厄贝沙坦在胃液的偏酸性环境下具有一定溶解度,因此考虑开发具有胃滞留功能的渗透泵制剂,该制剂在整个释药周期内均能够滞留于胃液中,药物释放后能够快速溶解吸收,药物的释放行为与吸收行为呈现高度相关,能够保证获得理想的生物利用度。

1 仪器与材料

1.1 仪器

单冲压机(北京国药龙立科技有限公司); BY300A 型小型包衣机(上海黄海药检仪器厂); D-800L 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); Agilent1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); DV-III Ultra 流变仪(英国 BROOKFIELD 公司)。

1.2 材料

聚乙烯(北京国人逸康有限公司, M_w 5 000 000, 批号: 100302; M_w 200 000, 批号: 100615); 羟丙甲纤维素(HPMC K4M, 批号: IN523613)及醋酸纤维素(批号: PD351740)均来自上海卡乐康公司; 聚丙烯酸树脂 RS(德国赛中国有限公司, 批号: B111214555); 聚乙二醇 400(PEG 400, 批号: 20100712)及聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVP K30, 批号: 20100824)均来自中国医药上海化学试剂公司; 厄贝沙坦(修正药业集团柳河制药有限公司, 批号: 20100202)。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

结合文献方法^[5-6],并略作改进,确定厄贝沙坦含量测定色谱条件:色谱柱: Inertsil-CN 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μ m); 流动相: 以 pH3.0 磷酸盐缓冲液-甲醇-乙腈(45 : 35 : 20)为流动相; 检测波长为 272 nm; 进样量: 10 μ L, 流速 1.0 mL·min⁻¹。方法学考察结果表明:厄贝沙坦的峰面积与浓度呈良好线性关系, $A=6.308C+23.414$ (线性范围为 30.5~601.4 μ g·mL⁻¹, $r=0.9996$)。

2.2 释放度测定方法

按释放度测定法(中国药典 2010 版附录 XD 第一法),采用溶出度测定法第二法装置,以 900 mL 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液为释放介质,转速为 50 r·min⁻¹,依法操作,经 2, 4, 6, 8, 10, 12 h 分别取溶液 2 mL 滤过,取续滤液,按“2.1”项下方法测定,分别计算每片在不同时间的累积释放百分率。

2.3 厄贝沙坦胃滞留夹芯渗透泵片(SOPT)的制备

2.3.1 轻质多孔微球的制备 将聚丙烯酸树脂 RS 溶于适量乙醇-二氯甲烷中,加入 0.3% 十二烷基硫酸钠水溶液, 50~100 r·min⁻¹ 搅拌,至油珠粒径为 0.3~0.8 mm 时,开始缓慢升温,至 40 $^{\circ}$ C 时固化 4 h,过滤,装柱,10 倍柱体积热水淋洗后,干燥即得。采用比重瓶法测定表观密度为 0.547 g·cm⁻³。

2.3.2 胃漂浮夹心片的制备 将轻质多孔微球、PEO、HPMC、氯化钠、PVP K30 按处方量混合均匀,加入无水乙醇制软材,过 20 目筛制粒,40 $^{\circ}$ C

干燥 12 h, 加入硬脂酸镁混匀, 压制膨胀漂浮层片芯; 将厄贝沙坦、PEO 按处方量混合均匀, 加入无水乙醇制软材, 过 20 目筛制粒, 40 °C 干燥 12 h, 加入硬脂酸镁混匀, 在上述片芯两侧加压含药层, 制成夹心片。

2.3.3 包衣与打孔 用醋酸纤维素丙酮溶液包衣, 在片剂的双侧表面各打一直径 0.8 mm 的小孔, 即得。

2.4 膨胀漂浮层膨胀剂材料对膨胀速度的影响及用量的确定

SOPT 在释药过程中, 膨胀漂浮层膨胀后对含药层施加压力, 将含药混悬液推出。膨胀剂的膨胀速度对药物释放产生影响, 膨胀过快将导致衣膜破裂, 药物突释, 过慢膨胀使药物释放缓慢, 不能在预定时间内完全释放。试验表明 HPMC K4M 膨胀力较少, 释药缓慢不完全, PEO(M_w 5 000 000)膨胀过快。将两者混合后预期可获得合适的膨胀速度。将膨胀剂材料直接压片(直径 9 mm, 片重 150 mg, 硬度 50~70 N), 将片芯置小烧杯中, 加水 50 mL, 分别于各时间点用游标卡尺测量其直径与厚度, 计算体积并求得体积膨胀比(即相对于原体积的倍数), 对时间做图, 线性回归得到的斜率即为膨胀速度。测定 PEO(M_w 5 000 000): HPMC K4M 分别为 3:1, 4:1, 5:1 的膨胀速度, 结果其膨胀速度($n=10$)分别为 $(1.683 \pm 0.292) \cdot h^{-1}$, $(1.936 \pm 0.337) \cdot h^{-1}$ 和 $(2.325 \pm 0.385) \cdot h^{-1}$, 表明随 HPMC 用量增加, 膨胀速度下降, PEO:HPMC 为 4:1 时, 膨胀速度接近于 $2 \cdot h^{-1}$, 选择该比例混合物作为膨胀剂材料。

2.5 包衣液中致孔剂 PEG400 对醋酸纤维素膜水渗透速率的影响及用量的确定

普通单室渗透泵片的包衣增重一般为 6%~8%, 衣膜厚度一般为 0.08~0.12 mm 左右。双室渗透泵片助推层在释药过程中膨胀产生较大压力, 因此包衣膜应具有一定的强度, 否则将被胀破, 经试验证明醋酸纤维素包衣增重至少应为 9%以上, 实际可靠包衣增重控制在 13%~15%, 测定衣膜厚度在 0.18~0.22 mm 之间。但此厚度的醋酸纤维素薄膜衣透水速度较慢, 因此加入致孔剂 PEG400。加入致孔剂的量应使该膜的水渗透速率与普通膜相近。按表 1 加入 PEG400, 采用卧式透皮扩散池法测定水渗透速率。供给室为蒸馏水, 接受室为 $2 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ NaCl 溶液, 中间夹持制备的醋酸纤维素

薄膜, 在预定时间点在接受室取样, 采用硝酸银滴定法测定氯化钠的浓度, 计算水的渗透速率。PEG400 与醋酸纤维素比值为 8%时, 水渗透速率与常规厚度的醋酸纤维素膜相近。

表 1 包衣液中致孔剂对醋酸纤维素膜水渗透速率的影响 ($n=6$)

Tab 1 The influence of the porous agent on water permeation rate of cellulose acetate membrane($n=6$)

PEG400 与醋酸纤维素 比值/%	膜厚度/ mm	水渗透速率/ $\text{mL} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
0	0.1	0.0167 ± 0.0027
4	0.2	0.0102 ± 0.0018
8	0.2	0.0158 ± 0.0024
12	0.2	0.0193 ± 0.0028

2.6 含药层助悬剂对药物混悬液流变性的影响及用量的确定

以 PEO(M_w 200 000)作为含药层助悬剂, 吸水后形成膏状药物混悬液。该混悬液固含量为 50%以上, 如助悬剂加入量不足, 混悬液黏度及屈服应力较低, 药物固体粒子将产生沉降, 导致释药不均匀。应提高混悬液低剪切黏度防止沉降, 一般屈服值需 $>10 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-2}$ ^[7]。将厄贝沙坦与 PEO 按表 2 比例混合, 加入纯化水适量, 采用 BROOKFIELD DV-III Ultra 流变仪测量物料的动态黏度及屈服应力, 结果见表 2。厄贝沙坦与 PEO 比例在 5:1 及 4:1 范围内, 低剪切黏度在 15 000~20 000 mPa·s 之间, 屈服应力均 $>10 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-2}$, 符合要求, 选择厄贝沙坦:PEO=4:1。

表 2 含药层助悬剂对药物混悬液流变性的影响($n=6$)

Tab 2 The influence of the suspending agent on flow property of suspension including API($n=6$)

厄贝沙坦:PEO	黏度($6 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, $37 \text{ }^\circ\text{C}$)/mPa·s	屈服应力/ $\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-2}$
6:1	12700 ± 1800	8.3 ± 1.1
5:1	16500 ± 1400	11.3 ± 0.9
4:1	18800 ± 1900	12.9 ± 1.3
3:1	22300 ± 2400	14.2 ± 1.2

2.7 膨胀剂用量与促渗剂用量对释放度的影响及用量的确定

助推层单独使用 PEO 吸水速度较慢, 不能达到预定的释放要求, 因此加入促渗剂氯化钠, 提高吸水速度。按表 3 改变助推层膨胀剂用量与促渗剂用量分别制备渗透泵片, 以 12 h 厄贝沙坦累积释放百分率为因变量, 膨胀剂用量与促渗剂

用量作为自变量, 获得二元线性回归方程:
 $Y=23.54+0.892X+0.437Y$, $r=0.9628$ 。由方程可知, 膨胀剂用量与促渗剂用量越大, 药物释放越快。膨胀剂用量为 70 mg, 促渗剂用量为 25 mg, 代入方程计算 $Y=96.91\%$, 制备的渗透泵片的释放曲线见图 1, 用零级动力学方程进行拟合, 所得回归方程: $y=8.3038t+3.4049$ ($r=0.9931$)。

表 3 膨胀剂与促渗剂用量范围

Tab 3 The range of swelling agent and osmotic agent

影响因素	变量名称	用量范围/mg
膨胀剂用量	X	30~110
促渗剂用量	Y	5~35

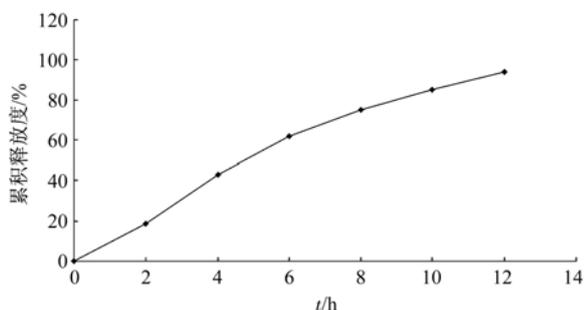


图 1 厄贝沙坦 SOPT 释放曲线图

Fig 1 The release curve of the intragastric floating sandwiched osmotic pump tablets of irbesartan

2.8 厄贝沙坦 SOPT 体外漂浮性能的研究

采用溶出度测定法第二法装置, 以 900 mL 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液为介质, 转速为 50 r·min⁻¹, 依法操作, 考察厄贝沙坦 SOPT 的体外漂浮性能, 包括形态变化, 从投入溶液中至上浮到液面的漂浮迟滞时间 t_L 和从漂浮到液面上至下沉的持续漂浮时间 t_R 。结果表明本品无漂浮迟滞时间, 在介质中可保持片剂形状, 持续漂浮 12 h 以上。

3 讨论

现有的难溶性药物渗透泵制剂设计方法主要为普通双室渗透泵片, 主要问题在于药物以固体微粒状态进入肠道, 其进一步的溶解与吸收是否能完全进行, 不能有效验证^[8]。尤其对于在中性介质中完全不能溶解的药物, 现有方法不能完全适用。因此针对只在特定介质中(如酸性介质)能够溶解的药物, 开发具有定位功能的渗透泵控释制剂

(如胃), 对于保证该类药物的生物利用度具有显著意义。

国内渗透泵控释制剂的处方研究, 对于某个具体的处方因素, 大多采用释放度作为结果判定的标准。由于影响释放度的因素很多, 其他因素的最佳值在之前也不能确定, 因此这样做往往不能判断出这个处方因素的有效范围值, 处方的确定也大多凭借经验, 缺乏具体的参数控制。可以考虑的解决办法是对某个具体的处方因素(如致孔剂用量), 提供有针对性的判断指标(如水渗透速率), 可以不用制成制剂(避免其他因素影响), 单独对该材料进行试验以获取物理性能值, 与正常值比较后确定最佳用量。本研究针对不同的处方因素, 分别选择了不同的判断指标, 并确立了基本的正常值范围, 为渗透泵控释制剂的研究提供了参考。

REFERENCES

- [1] CONLEY J, OLAFSSON A, DJAMALI A. Do statins delay the incidence of ESRD in diabetic patients with moderate CKD [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(3): 321-327.
- [2] DAVID K, TAHIRA P, JAMIE P, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1): 75-83.
- [3] YANG Y C, CHENG H Y. Efficacy of benazepril combined with irbesartan in the treatment of chronic heart failure with proteinuria [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2012, 29(6): 560-563.
- [4] THAKOR R S, MAJUMDAR F D, PATEL J K, et al. Review: Osmotic drug delivery systems current scenario [J]. *J Pharm Res*, 2010, 3(4): 771-775.
- [5] JIANG D B, MA X L, CAI W M. RP-HPLC method for the determination of the main ingredients and related substances in the irbesartan sustained-release capsules [J]. *China Pharm*(中国药房), 2009, 20(4): 286-287.
- [6] HU G Y, PENG J Q, YU H. Study on the relativity of bioavailability and dissolution profile of irbesartan-hydrochlorothiazide tablets [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2011, 28(7): 659-661.
- [7] XU L, WU X T. The rheology adjustment and the thickener choice of latex paint [J]. *Paint Industry*(涂料工业), 2002, 32(1): 6-10.
- [8] ARIGA K, LVOV Y M, KAWAKAMI K, et al. Layer-by-layer self-assembled shells for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(9): 762-771.

收稿日期: 2012-02-17