论著

文章编号:1000-5404(2005)14-1474-02

度米芬渗透泵型控释片包衣处方的优化研究

何凤慈,陈 亮,宋宏宇 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所药剂科,重庆 400042)

提 要:目的 制备度米芬渗透泵片,以控制体外释药维持零级释放达80%以上。**方法** 采用均匀设计优化包衣处方,对度米芬渗透泵片进行体外释放度试验。**结果** 最佳处方为:衣膜厚度(膜重表示)10.75 mg,致孔剂用量为12%。按优化处方制备的3批样品在12 h内体外释放曲线拟合符合零级过程。**结论** 该方法制备过程简单,能达到最初设计要求。

关键词:度米芬;渗透泵;优化研究

中图法分类号:R943;R944.4;R944.9 **文献标识码**:A

Formulation optimization of Domiphen osmotic pump tablets with Uniform design

HE Feng-ci, CHEN Liang, SONG Hong-yu (Department of Pharmaceuticology, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To prepare Domiphen osmotic tablets of zero release above 80% *in vitro*. Methods Coating prescription was optimized by uniform design and the drug release characteristic was tested *in vitro*. Results The lemma thickness was (shown as lemma weight) 10.75 mg and the content of the porosity-making agent was 12%. The three batchs of drug tablets release pattern were in accord with zero order kinetics during 12 h. Conclusion This method is easy to produce and reaches initial devise request.

Key words: Domiphen; osmotic pump; uniform design

渗透泵型控释片剂(osmotic pump tablets, OPT),以渗透压为驱动力,以零级动力学为释药特征,能够在一定的时间范围内以恒定的释药速率释放药物[1]。关于渗透泵制剂的文献报道始于1955年,主要通过埋填在动物体内,达到长时间释放药物的目的。度米芬(Domiphen, DP)作为季铵盐类阳离子表面活性广谱杀菌剂,目前有片剂、溶液及滴丸[2],用于口腔感染的辅助治疗及皮肤消毒,由于DP药效维持时间短,需频繁给药才能发挥杀菌效力,因此将DP制成控释制剂,可以减少给药次数,增加患者的顺应性。本研究根据DP在水中极易溶解,自身浓度较大的特性,考虑将其制成渗透泵制剂。采用均匀设计评价度米芬渗透泵片制剂工艺的影响因素,优化处方设计。

基金项目:全军医学科研"十五"计划面上项目(01MB112)
Supported by the General Program of Foundation for the "Tenth Five-Year Plan" of PLA (01MB112)

作者简介:何凤慈(1956-),男,安徽省贵池市人,硕士,教授,主要从事药物新剂型及药理学方面的研究。电话:(023)68898867

收稿日期:2005-03-14;**修回日期**:2005-05-12

1 实验方法

1.1 材料与仪器

度米芬(青阳药业有限公司,批号:031003);醋酸纤维素(CA,上海化学试剂公司);聚乙二醇-400(PEG-400,苏州正兴化工研究所);其它试剂均为分析纯。D-800LS智能药物溶出仪(天津大学无线电厂);UV-Vis8500紫外分光光度仪(上海天美科学仪器有限公司);TDP型单冲压机(上海天祥健台制药机械有限公司);BY-300糖衣机(上海天祥健台制药机械有限公司)。

1.2 度米芬渗透泵片制备初始条件

根据度米芬极性大、易溶于水、剂量小的特点,将其制成渗透泵型控释片。基本处方组成为主药、醋酸纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙二醇400。工艺的主要影响因素为膜厚度、聚乙二醇-400的用量。

1.3 度米芬渗透泵片的制备工艺

将度米芬与辅料分别过100目筛后混匀,淀粉浆加入制成适宜软材,过30目筛制颗粒,于45 ℃干燥,过20目筛整粒,加入润滑剂混匀,压片即得片芯。取醋酸纤维素和致孔剂,用适当的溶剂溶解,混匀,作为包衣液。将片芯置包衣锅内,进行

包衣，至包衣膜厚度达预定标准，将包衣片于 40 ~ 50 ℃干燥，即得度米芬渗透泵片。

1.4　含量测定

1.4.1　标准曲线的建立　　精密称取 80 ℃干燥至恒重的度米芬标准品 54.6 mg，置于 500 ml 容量瓶中，加 50% 乙醇溶液溶解，稀释至刻度，摇匀，作为储备液。分别精密量取储备液适量，加 50% 乙醇溶液稀释成梯度浓度 2.184、10.92、21.84、43.68、87.36、109.20 μg/ml，在 268 nm 处测定吸收度（A）。以吸收度对浓度（C）进行回归，得直线方程：$C = 0.064\ 7 + 310.027\ 8A$，$r = 0.999\ 9$。结果表明在 2.184 ~ 109.20 μg/ml 范围内，吸收度与浓度呈良好线性关系。

1.4.2　测定方法　　取度米芬渗透泵片 10 片，剥去衣膜，精密称定，研细，精密称取适量（约相当于度米芬 20 mg）置于 50 ml 量瓶中，加 50% 乙醇超声溶解冷却至刻度，振匀、过滤，取滤液稀释至刻度，测定。

1.5　释放度测定

取度米芬渗透泵片，照中国药典[3]释放度测定法第二法，以蒸馏水 500 ml 为释放介质，转速为 50 r/min，分别于第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 小时取样，过滤，取滤液以 50% 乙醇稀释适当倍数后，以 50% 乙醇为空白，于 268 nm 处测定吸光度，代入标准曲线方程计算累计释放百分率。

1.6　度米芬渗透泵片包衣工艺条件的均匀设计

经预实验，发现影响渗透泵释药特性的主要因素是膜厚度和致孔剂的用量。故将片芯处方组成固定，选用 2 因素 6 水平均匀设计优化包衣处方，制备渗透泵片，进行体外释放度实验。以 12 h 内累计释放百分率对时间进行线性回归，以相关系数 r 为指标，对实验结果进行统计分析（表 1、2）。

表 1　均匀设计因素水平及实验结果

Tab 1　Results of uniform design with different factors and levels

Level	Factors	
	Lemma thickness(X_1)	The content of PEG400(X_2)
1	8	12
2	8	24
3	10	6
4	10	24
5	12	6
6	12	12

表 2　3 批度米芬渗透泵片释放模型

Tab 2　Release model of Domiphen osmotic tablets

Batch number	Zero order release	First order release	Higuch release
1	0.9983	0.9814	0.9395
2	0.9980	0.9807	0.9406
3	0.9985	0.9852	0.9415
Average	0.9976	0.9824	0.9405

对上述结果进行多元线性回归，得回归方程：$Y = 0.103\ 2 + 4.173\ 8 \times 10^{-4} X_1 - 6.308\ 5 \times 10^{-4} X_1^2 - 0.674\ 0 X_2^2 + 1.136 X_1 X_2$（$r = 0.999\ 4$），$F = 284.68$，查表得 $F(4.1) = 225$（$a = 0.05$）$P < 0.05$，F 检验结果表明，该回归方程相关性显著。运用上述方程进行预测的最佳处方为：膜厚度（衣膜重表示）10.75 mg，聚乙二醇-400 的用量为 12%。按照该处方制备 3 批度米芬渗透泵片，测定累积释放百分率，将释放曲线进行拟合，用相关系数判定拟合程度，见表 2。结果表明该渗透泵片体外释放符合零级过程，零级平均相关系数 $r = 0.997\ 6$。

2　讨论

控释制剂是由缓释制剂发展起来的第 3 代剂型，由于技术上的难度，临床上的应用仍不普遍，目前应用最多的是缓释体系。口腔疾病大多是局部感染性疾病，如果采用全身给药，会造成大量药物的浪费，并且到达局部的药物浓度不高。因此，局部应用缓控释制剂是近年来药物治疗口腔疾病研究中的一个活跃领域[4]。度米芬渗透泵片采用膜材水不溶但可透水的特性，对片芯包衣制得。当片剂遇消化液后，消化液可通过膜材上的微孔而渗入体内。致孔剂的用量可调节膜上微孔，使释药速度得到调整。在口腔感染的治疗中，与现有制剂相比，本片剂由于采用高分子多聚物控制释药，能在足够长的时间内持续释放有效浓度，达到抑制口腔细菌所需的最佳药物水平，局部治疗作用加强，口腔其他部位及全身的副作用减少。

渗透泵的释药是以膜内外渗透压差为动力[5,6]，本方法采用通过膜上水溶性物质的溶解而产生释药，使药物通过微孔释放出来。相比激光致孔，该法使渗透泵的制备工艺简化，降低了成本，并取得良好效果。

包衣膜的组成和厚度是影响药物释放的关键，包衣膜中加入不同量的聚乙二醇 -400 可以调节衣膜的通透性，进而控制药物的释放。本研究通过均匀设计得到最佳化的包衣膜处方。

参考文献：

[1] 袁继民，于连生. 现代药物制剂技术[M]. 济南：山东人民出版社，1992. 98.

[2] 胡熙明，张立平. 中国药物大全 - 西药卷[M]. 北京：人民卫生出版社，1991. 483.

[3] 国家药典委员会. 中国药典（二部）[S]. 北京：化学工业出版社，2000. 836.

[4] 李德懿. 牙周病微生物学[M]. 天津：天津科技翻译出版公司，1994. 168.

[5] 吴　涛，潘卫三，庄殿友，等. 口服渗透泵制剂的研究进展[J]. 中国药学杂志，1999，34(2)：76 - 78.

[6] Zentner G M，Rork G S，Himmelstein K J. Osmotic flow through controlled porosity films：an approach to delivery of Water Soluble Compounds[J]. J Controlled Release，1985，2(1)：217 - 229.

（编辑　薛国文）