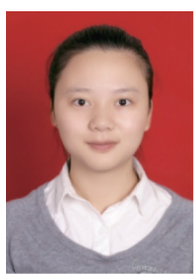
·国家药监局重点实验室·麻精药品质量研究专题·

中图分类号：R917；R971⁺.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)17－0016－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.17.004

致孔剂及其用量对盐酸吗啡渗透泵片体外释放度的影响*

张玲玲[1]，阙　晓[1]，蒲　婷[1]，杨宇林[1]，王书兰[1]，罗立骏[2]，侯立新[2△]

（1. 西南药业股份有限公司，重庆　400038；2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室，重庆　401121）



专家简介：张玲玲，女，硕士研究生，中级工程师，研究方向为口服固体制剂的研发。西南药业股份有限公司药物研究所制剂研究员，主持和参与制剂产品开发5项；授权发明专利1项；发表论文1篇。

摘要：目的　比较不同致孔剂及其用量对盐酸吗啡渗透泵片体外释放度的影响。**方法**　采用湿法制粒制备片芯，半透膜包衣，比较半透膜层中不同致孔剂及其用量对盐酸吗啡渗透泵片体外释放度的影响。**结果**　不同致孔剂对盐酸吗啡渗透泵片的溶出均有促进作用，盐酸吗啡渗透泵片体外释放度随致孔剂用量的增加而增加，相同用量的致孔剂对盐酸吗啡渗透泵片体外释放度的影响从大至小依次为聚乙二醇6000＞聚乙二醇4000＞聚乙二醇400＞聚乙烯吡咯烷酮K30＞羟丙基纤维素。**结论**　不同致孔剂及其用量对盐酸吗啡渗透泵片释放度的影响有较大差异。该研究中以聚乙二醇400为优选致孔剂，释放效果较好，重复性良好。

关键词：致孔剂；用量；盐酸吗啡渗透泵片；体外释放度

Effects of Pore－Forming Agents and Their Dosage on the *in Vitro* Release of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets

ZHANG Lingling[1], *QUE Xiao*[1], *PU Ting*[1], *YANG Yulin*[1], *WANG Shulan*[1], *LUO Lijun*[2], *HOU Lixin*[2]

(1. *Southwest Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing, China*　400038; 2. *Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China*　401121)

Abstract: Objective　To compare the effects of different pore－forming agents and their dosages on the *in vitro* release of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets. **Methods**　The tablet cores were prepared with the wet granulation method and coated with semi－permeable film. The effects of different pore－forming agents and their dosages in the semi－permeable film on the *in vitro* release of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets were compared. **Results**　Different pore－forming agents had a promoting effect on the dissolution of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets. The *in vitro* release rate of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets increased with the increase in the dosage of pore－forming agents. The effect of the same dosage of pore－forming agent on the *in vitro* release rate of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets was in the order of polyethylene glycol 6000 > polyethylene glycol 4000 > polyethylene glycol 400 > polyvinyl pyrrolidone K30 > hydroxypropyl cellulose. **Conclusion**　There are significant differences in the effects of different pore－forming agents and their dosages on the release rate of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets. In this study, polyethylene glycol 400 is selected as the preferred pore－forming agent with good release effect and good repeatability.

Key words: pore－forming agents; dosage; Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets; *in vitro* release rate

疼痛是癌症患者的常见症状，严重影响患者的生活质量[1－3]。世界卫生组织(WHO)建议广泛推广癌痛三阶梯治疗方案，推荐将吗啡作为治疗中重度癌痛的首选药物[4－6]。吗啡是从阿片中提取的生物碱，可直接作用于中枢神经系统和肠壁的阿片受体而产生镇痛作用，是中重度癌性疼痛的重要止痛药物[7－9]。WHO三阶梯治疗方案指出，优先口服给药。但吗啡的生物半衰期短(1.7～3.0 h)，需频繁给药(3～6次/天)，给患者带来了极大不便[10]。盐酸吗啡渗透泵片是以膜内外的渗透压差为释药动力的一种新型释药制剂，由片芯和具有半透性能的薄膜衣及释药小孔组成。盐酸吗啡渗透泵片要想获得理想的药物释放速率且保证药物完全释

*基金项目：重庆市技术创新与应用发展专项面上项目[CSTB2022TIAD－GPX0071]。

第一作者：张玲玲，女，硕士研究生，中级工程师，研究方向为药物制剂，(电子信箱)15802398396@163.com。

△通信作者：侯立新，男，大学本科，正高级工程师，研究方向为药品质量标准，(电子信箱)houlixin@cqifdc.org.cn。

放，可在半透膜中加入致孔剂[11]，以调节半透膜的渗透性和孔隙率，改善药物的释放行为。张文君等[12]在制备盐酸吗啡渗透泵片的过程中，对片芯中促渗透压活性物质、填充剂、半透膜的致孔剂、包衣增重等因素进行了考察，发现不同种类致孔剂及其用量对药物释放行为有较大影响。为此，本研究中在固定处方工艺其他因素不变的基础上，考察了不同致孔剂及其用量对盐酸吗啡渗透泵片体外释放度的影响。现报道如下。

1 仪器与试药

1 仪器

ZP10A型旋转式压片机（北京新龙立科技有限公司）；SY－3型片剂多功能测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；BG1－5型高效包衣机（北京航空制造工程研究所）；CT－C－0型烘箱（重庆大渝机电开发公司）；FADT－1202RC型智能溶出仪（上海富科思分析仪器有限公司）；Agilent 1100型高效液相色谱仪（美国Agilent公司），配有可变波长扫描紫外器。

1.2 试药

盐酸吗啡对照品（青海制药厂有限公司，批号为20200501）；硫酸吗啡缓释胶囊（商品名AVINZA®，美国Phizer公司）；包衣粉（上海卡乐康包衣技术有限公司，批号为SH643394）；聚乙二醇6000（辽宁奥克医药辅料股份有限公司，批号为FS210201036）；聚乙二醇400（批号为20220405），聚乙二醇4000（批号为P20211207B），均购于南京威尔药业股份有限公司；聚乙烯吡咯烷酮K30（博爱新开源医疗科技集团股份有限公司，批号为OS210609250）；羟丙基纤维素（Ashland Specialty Ingredients G. P，批号为191164）；其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 盐酸吗啡渗透泵片制备

片芯外观、硬度、脆碎度是渗透泵制剂半透膜包衣的关键，片芯的不完整性、硬度过低、脆碎度过低都会导致半透膜包衣过程出现衣膜磨损、裂片，造成药物释放过快。渗透泵制剂的半透膜控制着渗透压的梯度、片芯水化的速率、药物从渗透泵制剂中释放的速率，是影响产品质量的关键工艺之一[13]。片床温度过高可能导致包衣效率过低，衣膜不均匀；高雾化压力会使包衣液均匀地铺展在片芯上；主机转速过慢可能导致包衣均匀性差，转速过快可能导致衣膜成型性差。综合考虑，将吗啡渗透泵片制备工艺优化如下。称取处方量原料药、填充剂和促渗剂，加入黏合剂，湿法制粒，60 ℃烘箱静态干燥，干燥后颗粒过20目筛整粒，加入润滑剂混匀，压片得片芯，将适量致孔剂加入包衣液中，在片芯表面包半透膜衣层，即得。包衣过程参数设置：热风温度为20～35 ℃，主机转速为3.0～17.0 r/min，排风量为50%～75%，喷雾压力为0.02～0.1 MPa，喷液转速为5.0～15.0 r/min，片床温度为20～28 ℃。所得包衣片于40 ℃温度下固化24 h，在药片表面打孔。本研究中采用不同种类、不同用量致孔剂配制的包衣液对渗透泵片芯进行包衣（致孔剂用量按包衣液固含量计），包衣增重按片芯计控制在9%～11%。

2.2 盐酸吗啡渗透泵片释放度测定

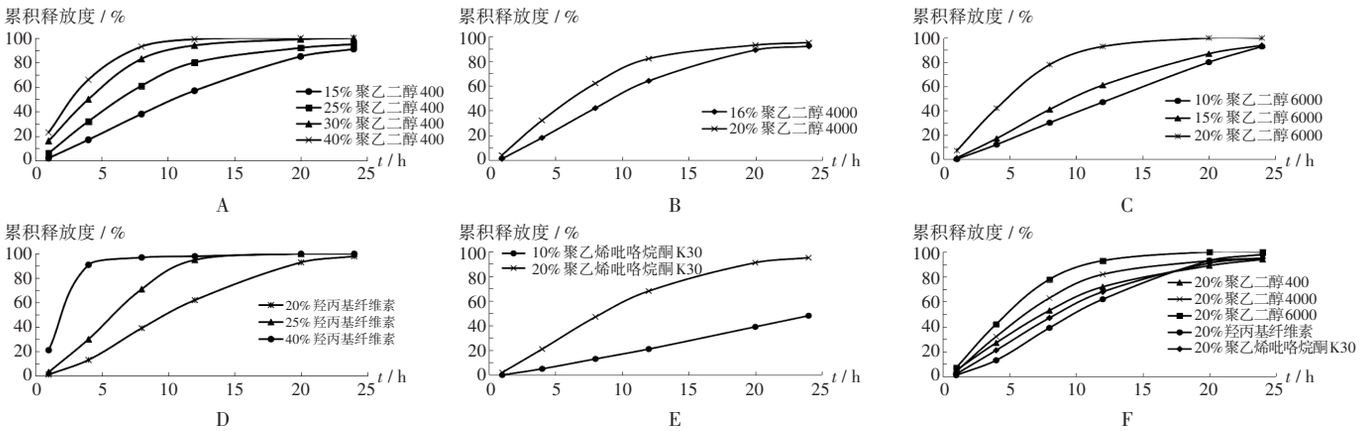
取样品，按2020年版《中国药典（四部）》0931 溶出度与释放度测定法，以pH 6.8磷酸盐缓冲液900 mL为溶出介质（参考国外上市的24 h硫酸吗啡缓释胶囊体外溶出条件），转速为100 r/min，分别于1，4，8，12，20，24 h时吸取溶出液，在溶出杯中即时补充相同体积、相同温度的溶出介质，溶出液过滤，取续滤液，作为供试品溶液。另取盐酸吗啡对照品适量，加pH 6.8磷酸盐缓冲液稀释成每1 mL含吗啡20 μg的溶液，作为对照品溶液。精密量取供试品溶液和对照品溶液各20 μL，采用高效液相色谱法测定，以外标法计算释放度。设置如下色谱条件：色谱柱为Agilent Eclispe C_{18}柱（150 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为甲醇－0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液（1∶4，V/V）；流速为1.0 mL/min；检测波长为280 nm；柱温为25 ℃；进样量为20 μL。理论板数按吗啡峰计不低于1 000。

2.3 致孔剂对盐酸吗啡渗透泵片释放行为的影响

聚乙二醇400：聚乙二醇400为液体，兼具致孔剂与增塑剂功能，与本研究中的包衣液相容，可低温进行半透膜包衣，衣膜成型性完整；通过氢键等作用可增加渗透泵片衣膜表面的水结合活性部位，增强渗透泵衣膜的水合作用，改善渗透泵片衣膜的通透性，加快药物的释放速率[14]。设置聚乙二醇400的用量分别为包衣液固含量的15%，25%，30%，40%，包衣增重约9%，所得渗透泵片的体外释放曲线见图1 A。可见，随着聚乙二醇400用量的增加，体外释放度迅速增加，且24 h药物释放越完全。

聚乙二醇4000：聚乙二醇4000为表面活性剂，具有致孔剂功能，与本研究中的包衣液相容，衣膜成型性完整；作为亲水性高分子聚合物，可增强衣膜的水合作用，改善渗透泵片的衣膜通透性，改变药物的释放速率。设置聚乙二醇4000的用量分别为包衣液固含量的16%和20%，包衣增重约10%，所得渗透泵片的体外释放曲线见图1 B。可见，随着聚乙二醇4000用量的增加，体外释放度逐渐增加，药物后期释放较完全。

聚乙二醇6000：聚乙二醇6000作为致孔剂，与本研究中的包衣液相容，衣膜成型性完整；作为亲水性高分子聚合物，可增强衣膜的水合作用，改善渗透泵片的衣膜通透性，改变药物的释放速率。设置聚乙二醇6000用量分别为包衣液固含量的10%，15%，20%，包衣增重约10%，所得渗透泵片的体外释放曲线见图1 C。可见，聚乙二醇6000用量为10%～15%时，致孔效果不明显；为



A. 聚乙二醇400 B. 聚乙二醇4000 C. 聚乙二醇6000 D. 羟丙基纤维素 E. 聚乙烯吡咯烷酮K30 F. 固定致孔剂用量为包衣液固含量的20%

图1 不同种类及其用量致孔剂的盐酸吗啡渗透泵片体外释放度

A. Polyethylene glycol 400 B. Polyethylene glycol 4000 C. Polyethylene glycol 6000 D. Hydroxypropyl cellulose E. Polyvinyl pyrrolidone K30 F. Fixed pore forming agent dosage is 20% of the coating liquid solid content

Fig. 1 *In vitro* release of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets with different types and dosages of pore - forming agents

15%～20%时，随着聚乙二醇6000用量的增加，体外释放度迅速增加，且24 h药物释放完全。

羟丙基纤维素：羟丙基纤维素作为致孔剂，在充分搅拌的情况下少量多次加入包衣液中，充分搅拌后可在一定温度范围内进行半透膜包衣，衣膜成型性较差；作为水溶性致孔剂，溶解性良好。设置羟丙基纤维素用量分别为包衣液固含量的20%，25%，40%，包衣增重约10%，所得渗透泵片的体外释放曲线见图1 D。可见，随着羟丙基纤维素用量的增加，体外释放度逐渐增加；羟丙基纤维素用量由20%增至25%，体外释放度后期明显增加；用量增至40%时，4 h内体外释放基本完全。

聚乙烯吡咯烷酮K30：聚乙烯吡咯烷酮K30作为水溶性致孔剂，在充分搅拌的情况下少量多次加入包衣液中，充分搅拌后可在一定温度范围内进行半透膜包衣，但包衣过程中易出现堵枪现象，衣膜成型性较差。设置聚乙烯吡咯烷酮K30的用量分别为包衣液固含量的10%和20%，包衣增重约10%，所得渗透泵片的体外释放曲线见图1 E。可见，聚乙烯吡咯烷酮K30用量由10%增至20%，体外释放度迅速增加，且后期释放更完全。

不同种类、相同用量致孔剂：固定致孔剂用量为包衣液固含量的20%，分别以聚乙二醇400、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮K30为致孔剂，包衣增重约10%，所得渗透泵片的体外释放曲线见图1 F。可见，上述致孔剂对体外释放度的影响从大到小依次为聚乙二醇6000 > 聚乙二醇4000 > 聚乙二醇400 > 聚乙烯吡咯烷酮K30 > 羟丙基纤维素（包衣增重约10%）。可见，不同致孔剂对渗透泵片的体外释放度影响差异较大。其中，以聚乙二醇400为致孔剂制备的盐酸吗啡渗透泵片的外观美观、完整，衣膜成型性、试验重复性均良好，更接近盐酸吗啡渗透泵片的理想释放，是本研究中最优的致孔剂。故致孔剂选择聚乙二醇400。

2.4 药物释放机制研究

盐酸吗啡渗透泵片的片芯为速释片，15 min内的溶出度超过85%（见图2），盐酸吗啡渗透泵片不含致孔剂的24 h累积释放度为40%左右（见图3）。对优选致孔剂（聚乙二醇400）渗透泵片在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的体外释放度分别采用Higuchi方程、Peppas方程、一级方程和零级方程进行拟合（分别于1，4，8，12，20，24 h时取样并进行拟合），结果盐酸吗啡渗透泵片的释放机制随致孔剂种类和用量的不同而产生变化，20%聚乙二醇400包衣片与国外已上市参比制剂（AVINZA®）释放结果见图4。对拟合的数据进行相关性分析发现，20%聚乙二醇400包衣片在pH 6.8磷酸盐缓冲液中拟合符合一级方程，为渗透泵制剂缓释系统。详见表1。

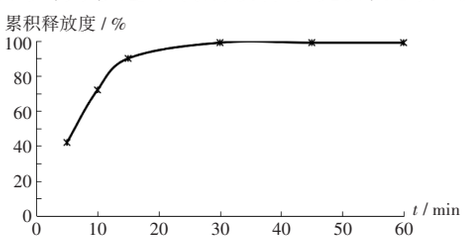


图2 片芯在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的体外释放度

Fig. 2 Release degree of tablet core in pH 6.8 phosphate buffer solution

3 讨论

盐酸吗啡渗透泵片作为一种新型24 h释药系统，体内外相关性良好，有助于患者体内血药浓度更平稳，毒副作用更小，镇痛作用更稳定、持久，可提高患者的服药依从性和后期生活质量，减少医护人员的工作量和发药失误。同时，与国外已上市的微丸型胶囊相比，盐酸吗啡渗透泵片的制备工艺较简单，收率高，浪费

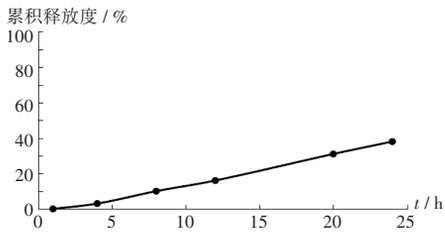


图3 不含致孔剂包衣片在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的体外释放度

Fig. 3 Release degree of pore - free coated tablets in pH 6.8 phosphate buffer solution

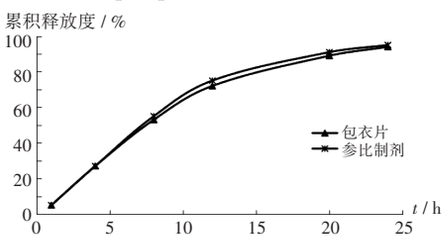


图4 包衣片和国外已上市参比制剂在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的体外释放度

Fig. 4 Release degree of coated tablets and reference preparations marketed abroad in pH 6.8 phosphate buffer solution

表1 释放动力学模型拟合结果

Tab. 1 Fitting results of the release kinetic model

动力学模型	公式模拟(pH 6.8磷酸盐缓冲液介质)	R^2
零级方程	$Q = 3.75t + 13.57$	0.896 7
一级方程	$Q = 112.2(1 - \exp^{-0.08t})$	0.992 6
Higuchi方程	$Q = 7.49t^{1/2} + 13.57$	0.896 7
Peppas方程	$Q = 12.98t^{0.64}$	0.960 7

注：Q为药物累积释放度，t为药物释放时间，R^2为方程拟合相关系数。

Note: Q refers to the cumulative drug release rate, t refers to the drug release time, and R^2 refers to the equation fitting correlation coefficient.

少，更利于麻醉药品和精神药品的管控。

渗透泵片衣膜上的孔隙率直接影响片芯的水化速率，是影响药物释放的关键因素之一。致孔剂包括亲水性、水溶性物质，如高分子材料（聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素等）[15]、糖类（乳糖、甘露醇等）、表面活性剂（聚山梨酯、十二烷基硫酸钠等）、盐类（氯化钠等）、不溶性固体（滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁等），可将部分水溶性药物作为致孔剂加到包衣液中[16-17]。根据药物剂型、包衣材料等特性，同时结合药物自身溶解度等特性，致孔剂可是单种药物，也可是多种药物组合。糖类、盐类、不溶性固体等致孔作用较弱，这类物质在衣膜中含量高时可能直接影响衣膜的成型性、均匀性。而水溶性高分子聚合物能形成更加有效的孔道，同时对衣膜外观、均匀性影响较小。水溶性高分子聚合物作为膜控型缓释药物的致孔剂，都可和水相互溶解，可快速溶于介质，在衣膜表面形成孔道。外部介质通过衣膜上的孔道进入片芯，在片芯内形成含药的高渗透压溶液，并再次通过衣膜上的孔道释放药物。故本研究中致孔剂是影响药物释放速率的关键因素之一。聚乙二醇400、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、聚乙烯吡咯烷酮K30、羟丙基纤维素等水溶性致孔剂对盐酸吗啡渗透泵片都有致孔效果，且随着致孔剂用量的增加，药物释放速率加快。其中，聚乙烯吡咯烷酮K30、羟丙基纤维素对渗透泵片的成膜性较差，且当致孔剂超过一定用量时所得衣膜均匀性也会受到影响；聚乙二醇400、聚乙二醇4000、聚乙二醇6000随着分子量的增加，衣膜上的孔隙增大，致孔效果越明显；聚乙二醇400作为盐酸吗啡水溶性药物渗透泵包衣片的致孔剂，10%～20%用量即可达到良好的致孔效果，使药物释放速率达到缓释效果。

本研究中在渗透泵衣膜处方中加入致孔剂，以调节药物释放速率，达到缓释效果，可有效模拟国外已上市参比制剂（AVINZA®），使血药浓度长时间维持在治疗范围内，降低峰谷现象，使镇痛作用更稳定、持久，减少毒副作用，降低个体用药差异，用药更有效、安全。使用优选致孔剂制备的渗透泵包衣片与国外已上市参比制剂（AVINZA®）的相似因子大于80；同时，制得的包衣片完整、光洁，制备工艺可操作性强，产品质量稳定，重复性良好。

参考文献

[1] 单文倩，胡凯文，顾 柯，等. 美国国家综合癌症网络成人癌痛临床实践指南解读[J]. 中国临床医生杂志，2022，50(1)：30-32.

[2] 肖志军，周 婷，刘秀凤，等. 药学服务对肿瘤患者癌痛规范化治疗知信行及疼痛控制的影响[J]. 中国药业，2020，29(4)：24-27.

[3] 杨 东，王建影，聂文闻，等. 癌痛管理须与肿瘤治疗同步[N]. 健康报，2022-04-20(007).

[4] 谭明亮，程 成，王春梅，等. 癌痛的发病机制及治疗研究进展[J]. 肿瘤药学，2022，12(1)：6-11.

[5] 张皎玥，王凡立，沈思思，等. 癌痛规范化治疗药物临床应用情况分析[J]. 中国冶金工业医学杂志，2023，40(1)：88.

[6] 凌颖娴，胡聪俐，何 瑛，等. 阿片类药物治疗儿童癌痛的研究进展[J]. 中国现代应用药学，2022，39(12)：1532-1538.

[7] 周 曾. 盐酸吗啡缓释片治疗晚期癌痛的疗效、安全性及对睡眠影响观察[J]. 世界睡眠医学杂志，2023，10(5)：953-955.

[8] 梁 平，侯 娟，李芮琳，等. 盐酸吗啡注射液输液稳定性研究[J]. 中国药业，2019，28(6)：17-19.

[9] 苏丰鸣，张 凯，陈秋平，等. 鞘内注射吗啡治疗重度癌性疼痛的效果及对生活质量的影响[J]. 癌症进展，2021，19(20)：2137-2140.

[10] 宋晓阳. 盐酸吗啡片治疗晚期癌痛79例的疗效观察[J]. 中国医学创新，2010，7(7)：48-49.

[11] YU JJ, MENG X, DONG X, et al. Synthesis and characterization of osmotic pump capsules containing polyoxyethyleneand pH modifier to controlthe release of nifedipine[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2021, 163: 102-108.