

中图分类号: R944.4; R971⁺.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)09-0004-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.09.002



盐酸吗啡渗透泵片片芯促渗剂研究*

周成林¹, 张安杰¹, 张太伦¹, 王书兰¹, 毛文星², 封海霞^{2Δ}

(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:周成林, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为口服固体制剂。现为西南药业股份有限公司药物研究所制剂研究员。主持及参与制剂产品开发10余项, 获批口服固体制剂相关批件6项, 获授权专利3项。发表论文7篇。



摘要:目的 探讨盐酸吗啡渗透泵片片芯促渗剂的选择。方法 以体外释药行为为指标, 采用单因素考察法对渗透压活性物质、崩解剂、高分子聚合物的种类与用量进行考察, 并根据优化结果进行验证试验。结果 盐酸吗啡渗透泵片片芯处方中渗透压活性物质为60%乳糖, 不加崩解剂, 不加高分子聚合物, 符合该品缓释规律。按处方工艺制备3批半透膜包衣片, 其释放曲线良好, 加速稳定性试验条件下体外累积释放度未发生显著变化。结论 盐酸吗啡渗透泵片片芯促渗剂选择60%乳糖, 20 h时体外累积释放度达85%以上, 产品质量稳定。

关键词:盐酸吗啡渗透泵片; 促渗剂; 体外累积释放度

Penetration Enhancers of Tablet Core of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets

ZHOU Chenglin¹, ZHANG Anjie¹, ZHANG Tailun¹, WANG Shulan¹, MAO Wenxing², FENG Haixia²

(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 investigate the selection of penetration enhancers for the tablet core of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets. **Methods** With the drug release behavior *in vitro* as an index, the single factor test was used to investigate the types and dosages of osmotic pressure active substances, disintegrants, and polymer, and validation tests were conducted according to the optimization results. **Results** The osmotic pressure active substance in the tablet core prescription of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets was 60% lactose, without the addition of disintegrants or high molecular weight polymers, which met the sustained release law of the product. The release curve of three batches of semi-permeable film-coated tablets prepared according to the prescription process was good, and there was no significant change in the cumulative release *in vitro* under the accelerated stability test. **Conclusion** The 20-hour release of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets was more than 85% when 60% lactose was selected as the penetration enhancers for the tablet core of Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets, and the quality of the product was stable.

Key words: Morphine Hydrochloride Osmotic Pump Tablets; penetration enhancer; *in vitro* release

吗啡是世界卫生组织(WHO)公认的三阶梯止痛方法中第三阶梯强阿片类药物代表, 可有效减轻癌症患者的疼痛度, 改善睡眠质量, 提高生存质量。吗啡缓释片药效持续时间长, 服用方便^[1-2]。目前, 国内上市的吗啡缓释片有萌蒂(中国)制药有限公司的硫酸吗啡缓释片和西南药业股份有限公司的盐酸吗啡缓释片, 均为12 h缓释。吗啡渗透泵片可达24 h缓释, 临床应用优势明显, 但受限于产品处方工艺的设计, 有效期内易出现

溶出度明显下降, 以及批内、批间溶出度重复性不佳等问题。渗透剂是近年来的研究热点。常见促渗剂有3类, 第一类为常用的渗透压活性物质, 如乳糖^[3]、氯化钠^[4-5]、甘露醇、蔗糖^[6]、葡萄糖^[7]、山梨醇^[8]等, 具有调节药室内渗透压的作用, 可单用也可联用^[9-10]; 第二类为常见的崩解剂; 第三类为高分子聚合物。本研究中探讨了不同种类促渗剂对盐酸吗啡渗透泵片片芯释药行为的影响。现报道如下。

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

第一作者: 周成林, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为口服固体制剂工艺及产业化, (电子信箱)zclmhy@sina.com。

Δ通信作者: 封海霞, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药品检验标准, (电子信箱)fenghaixia@cqifdc.org.cn。

1 仪器与试药

1.1 仪器

HZ-12L型高效湿法造粒机, SZL-125B型锥形湿整粒机, 均购自重庆南方制药机械厂; DPL-II型多功能制粒制丸包衣机(重庆精工制药机械有限责任公司); SH-50L型双锥混合机(重庆市江光医药化工设备厂); ZP10A型旋转式压片机(北京新龙立科技有限公司); BG1-5型高效包衣机(中航工业北京航空制造工程研究所); FADT-1202RC型自动溶出度仪(上海富科思分析仪器有限公司); Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司); SHH-27W-SD型药品稳定性试验箱(重庆市永生实验仪器厂)。

1.2 试药

盐酸吗啡原料药(青海制药厂有限公司, 批号为20200904); 乳糖(德国美剂乐两合公司, 批号为FS210501095); 氯化钠(中盐云虹湖北制药股份有限公司, 批号为20210611); 甘露醇(广西南宁化学制药有限责任公司, 批号为F121E); 羟乙基纤维素(HEC, Ashland Specialty Ingredients G. P, 批号为V0759); 羧甲基淀粉钠(CMS-Na, 湖州展望药业有限公司, 批号为20211203); 交联羧甲基纤维素钠(CCNa, Dupont Nutrition USA Inc., 批号为32010211013); 吗啡对照品(中国食品药品检定研究院, 批号为043-9209, 含量为100.0%); 甲醇(色谱纯, 美国Thermo Fisher公司); 磷酸二氢钾(分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 体外释放度测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱: Agilent Eclipse Plus C₁₈柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液(1:4, V/V); 流速: 1 mL/min; 柱温: 25 °C; 检测波长: 280 nm; 进样量: 20 μL。

2.1.2 释放度测定方法

按2020年版《中国药典(四部)》通则0931第一法溶出度与释放度测定法测定。取样品6片, 释放介质为

900 mL pH 6.8磷酸缓冲液, 介质温度(37 ± 0.5) °C, 转速为100 r/min。分别于1, 4, 8, 12, 20 h时取溶出液, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。取吗啡对照品适量, 精密称定, 用流动相溶解并定量稀释成每1 mL含40 μg的溶液, 作为吗啡对照品贮备液; 精密量取1 mL, 加pH 6.8的磷酸盐缓冲液稀释成每1 mL含吗啡20 μg的溶液, 即得对照品溶液。按2.1.1项下色谱条件进样测定, 按外标法计算累积释放度, 绘制每组处方的累积释放曲线。

2.2 促渗剂种类与用量筛选

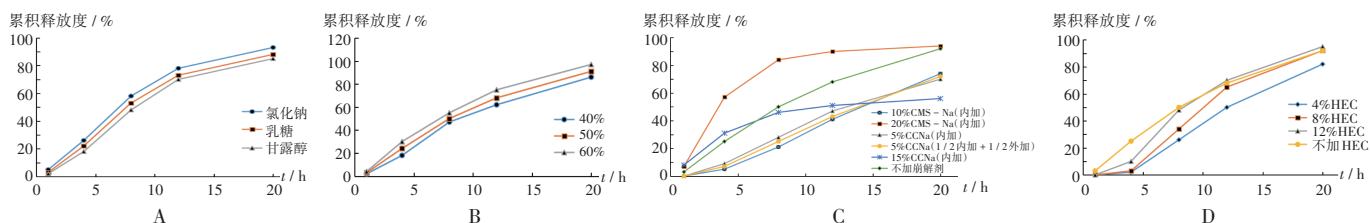
渗透压活性物质: 取渗透压活性物质氯化钠、乳糖、甘露醇(占处方比例的50%), 按处方工艺进行制粒、压片, 常规半透膜包衣, 绘制释放曲线, 详见图1A。可见, 3种渗透压活性物质均符合要求, 乳糖的释放曲线居中, 符合要求。另外, 考虑到盐酸吗啡的溶解性、压片的成型性、物料的吸湿性等因素, 优选乳糖为促渗剂, 并分别以40%, 50%, 60%乳糖进行制粒、混合、压片, 常规半透膜包衣, 绘制释放曲线, 详见图1B。可见, 累积释放度随乳糖用量的增加而增加。

崩解剂: 以乳糖为渗透压活性物质, 按处方比例称取原辅料。分别以10% CMS-Na(内加)、20% CMS-Na(内加)、5% CCNa(内加)、5% CCNa(1/2内加, 1/2外加)、15% CCNa(内加)、不加崩解剂6种情况进行制粒、压片、包衣, 分别测定1, 4, 8, 12, 20 h时的累积释放度, 绘制释放曲线, 详见图1C。可见, 累积释放度随崩解剂用量的增加呈增加趋势, 不加崩解剂的释放曲线呈上升趋势, 符合要求, 4, 8, 12, 20 h时的累积释放度应分别为标示量的15%~40%、40%~65%、60%~85%、85%以上。

高分子聚合物: 按处方比例称取原辅料, 分别以0, 4%, 8%, 12% HEC进行制粒、压片、包衣, 分别于1, 4, 8, 12, 20 h时测定累积释放度, 绘制释放曲线, 详见图1D。可见, 累积释放度随HEC用量的增加, 呈增加趋势; 不加HEC的释放曲线呈上升趋势, 符合要求。

2.3 验证试验

根据单因素考察结果, 以60%乳糖为促渗剂, 按处



A. 不同渗透压活性物质 B. 不同比例乳糖 C. 不同崩解剂 D. 不同用量高分子聚合物

图1 促渗剂种类与用量筛选试验 (n = 6)

A. Active substances with different osmotic pressures B. Lactose with different proportions C. Different disintegrants D. Polymer with different dosages

Fig. 1 Screening test for types and dosages of permeation enhancers (n = 6)

方比例加入主药混匀,加入黏合剂制粒、干燥、整粒、混合、压片,常规半透膜包衣,验证3批。结果,3批释放曲线均符合要求,工艺稳定,具有良好的重复性。详见表1和图2。

表1 3批验证样品体外累积释放度测定结果(% , n = 6)

Tab. 1 Determination results of the cumulative release *in vitro* of three batches of validation samples (% , n = 6)

序号	1 h	4 h	8 h	12 h	20 h	24 h
1	4.16	26.48	47.84	68.23	89.68	95.36
2	3.39	27.26	47.42	65.76	92.37	98.74
3	3.08	24.98	48.79	67.34	91.45	97.83

2.4 稳定性试验

分别取3批验证样品,置药品稳定性试验箱,于温度(40 ± 2)℃、相对湿度(75 ± 5)%条件下,加速

表2 3批验证样品加速试验[温度(40 ± 2)℃,RH(75 ± 5)%]结果(% , n = 6)

Tab. 2 Determination results of the accelerated test with temperature of (40 ± 2) °C and RH of (75 ± 5)% of three batches of validation samples (% , n = 6)

加速时间	1 h			4 h			8 h			12 h			20 h			24 h		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
0个月	4.16	3.39	3.08	26.48	27.26	24.98	47.84	47.42	48.79	68.23	65.76	67.34	89.68	92.37	91.45	95.36	98.74	97.83
3个月	3.29	2.45	2.64	24.95	25.29	24.46	49.06	46.31	47.83	70.24	68.17	65.42	92.16	89.07	88.34	95.68	96.40	95.30
6个月	3.43	2.98	3.52	23.86	26.34	23.22	46.79	48.25	47.05	66.75	66.94	66.18	88.58	90.32	90.43	92.41	95.68	94.25

3 讨论

渗透泵片的释药动力主要依靠包衣膜内外的渗透压差,但药物本身的渗透压不足以维持药物的缓释,需加入促渗剂调节渗透压,确保药物按规律释放。渗透促进剂为能产生渗透压的活性物质,包括促渗剂和渗透聚合物,分别应用在单室渗透泵、多室渗透泵^[11]。其中,促渗剂通常指乳糖、氯化镁、硫酸钾、葡萄糖、甘露醇、尿素等;促渗透聚合物为交联或非交联的亲水聚合物,一般以轻度交联为佳,多为共价键交联或氢键键合。渗透压活性物质起调节药室内渗透压的作用,用量与一级释药时间有关。单室渗透泵片的释药动力为包衣膜内外渗透压差,主要与药物的溶解度、渗透压活性物质种类及用量有关。盐酸吗啡可溶于水,需加入适量渗透压活性物质才能形成持续的渗透压,确保主药缓慢、均匀地从释药孔中释放,呈现24 h缓释特征。

本研究结果显示,盐酸吗啡的累积释放度随乳糖用量的增加呈增加趋势,最终确定促渗透剂为60%乳糖。CMS-Na主要作为崩解剂、乳化剂等^[12]。曾考察CMS-Na作为崩解剂,结果累积释放度随CMS-Na用量的增加呈增加趋势,但不符合本品的缓释规律,即不满足4,8,12,20 h时的溶出量应分别为标示量的15%~40%、40%~65%、60%~85%、85%以上。CCNa通常作为崩解剂,用于固体分散体的载体^[13]。曾考察5%CCNa(内

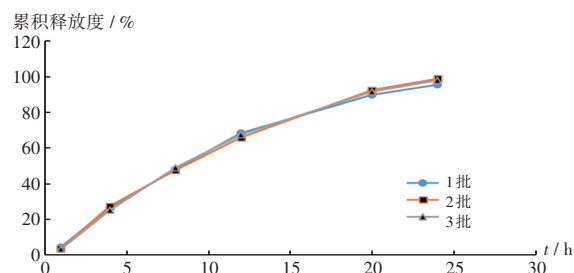


图2 3批验证样品的释放曲线(n = 6)

Fig. 2 Release curves of three batches of validation samples (n = 6)

试验3个月和6个月,按2.1项下方法测定释放度,考察释放曲线的稳定性。结果,3批验证样品的体外累积释放度在加速试验3个月、6个月无显著变化。详见表2。

加)、5%CCNa(1/2内加,1/2外加)、15%CCNa(内加)作为崩解剂,结果5%CCNa内、外加对释放曲线几乎无影响,累积释放度随用量的增加呈增加趋势,但不符合本品的缓释规律。HEC作为非离子型的亲水性和溶蚀性高分子聚合物,其累积释放度随HEC用量的增加呈增加趋势,但不符合本品的缓释规律。最终确定片芯中不含崩解剂和高分子聚合物。

综上所述,以60%乳糖为促渗剂,按常规方法制备的盐酸吗啡渗透泵片的缓释特征显著。加速试验3个月、6个月的体外累积释放度无明显变化,表明产品释放曲线稳定,体外释放符合设计要求。

参考文献

- [1] 唐海东,袁鸿芳,唐紫倩,等. 盐酸吗啡缓释片治疗癌症疼痛的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药,2021,14(7):94-96.
- [2] 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):953-959.
- [3] 张可蕊,符海娟,王宇驰,等. 扎西他宾微孔渗透泵和单室渗透泵控释片的研究[J]. 中国药学杂志,2023,58(5):435-446.
- [4] 刘媛媛,贺 朝. 汉防己甲素自微乳化渗透泵片的制备与评价[J]. 西北药学杂志,2021,36(2):249-254.
- [5] 曾 媛,朱兰琼,彭 琪,等. 盐酸地芬尼多单层渗透泵控释片处方与制备工艺优化[J]. 中国药业,2021,30(9):22-26.
- [6] 陈 曦,周 敏. 姜黄素自微乳渗透泵控释片的制备[J]. 食品工业,2018,39(10):95-98.