吲达帕胺推拉式渗透泵型控释片的制备及体外释放度

尹 辉
（安徽天星医药集团有限公司，安徽合肥 230601）

摘要：采用单因素法考察吲达帕胺（**1**）单室双层推拉式渗透泵控释片的处方，分别优化了含药层处方、助推层处方和包衣增重量。所得优化处方为含药层含 **1** 1.5 mg、聚氧乙烯（相对分子质量 300 000）100 mg，助推层含聚氧乙烯（相对分子质量 5 000 000）65 mg、氯化钠 20 mg，包衣增重为 4%。以优化处方制备 **1** 推拉式渗透泵控释片，并考察其在不同 pH 值介质中的释放行为。结果显示，该控释片实现了 24 h 零级释放，释药行为不受外界因素影响，为新型 **1** 缓释制剂的制备提供了参考。

关键词：吲达帕胺；抗高血压药；单室双层推拉式渗透泵控释片；体外释放度
中图分类号：R944.4；R972^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)10-1293-06
引用：尹 辉. 吲达帕胺推拉式渗透泵型控释片的制备及体外释放度[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(10): 1293-1298.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.007

Preparation and *in vitro* Release of Indapamide Push-pull Osmotic Pump Controlled-release Tablets

YIN Hui
(*Anhui Tianxing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Hefei 230601*)

ABSTRACT: This study employed a single-factor method to optimize the formulation of indapamide (**1**) single-chamber double-layer push-pull osmotic pump controlled-release tablets. Systematic investigations were conducted on the drug-containing layer formulation, push layer composition, and coating weight gain. The final optimized formulation was determined as follows: drug-containing layer containing 1.5 mg of **1** and 100 mg of polyethylene oxide (relative molecular weight: 300 000); push layer containing 65 mg of polyethylene oxide (relative molecular weight: 5 000 000) and 20 mg of sodium chloride; coating weight gain of 4%. The **1** push-pull osmotic pump controlled-release tablets were prepared according to the optimized formulation, and their release behaviors in various media of different pH value were evaluated. The results demonstrated that the optimized tablets achieved zero-order release over 24 h, with drug release behavior independent of external environmental factors. This study provides a valuable reference for developing novel sustained-release formulations of **1**.

Key Words: indapamide; antihypertensive drug; single-chamber double-layer push-pull osmotic pump controlled release tablets; *in vitro* release rate

吲达帕胺（**1**）是磺胺类利尿剂，通过抑制肾小管水和电解质重吸收发挥利尿作用，并具有钙离子拮抗作用，临床主要用于治疗高血压及水肿。法国施维雅（Servier）制药公司开发了 **1** 缓释制剂（商品名为“纳催离”，规格为 1.5 mg）。目前，国内已上市的 **1** 缓释制剂与纳催离缓释片一致，均为基于凝胶骨架的缓释制剂。**1** 的降血钾作用随血药浓度变化而实时变化[1]，其不良反应与体内释放速率相关。然而，由于凝胶骨架的释放特点，该类缓释片不可避免地会受到外界环境影响，使得释放行为产生差异。罗晓茹等[2]考察了不同厂家 **1** 凝胶骨架缓释制剂的体外释放行为，结果显示各缓释片的释放行为

收稿日期：2025-08-29
作者简介：尹 辉，副主任药师，从事药物新剂型的研究。

会受到溶出介质的影响，在 pH 1.2 介质中的累积释放量及释放速度普遍偏低，而在水中的累积释放量较高。傅孟君等[3]研究了不同来源的 **1** 片仿制制剂及参比制剂的释放曲线，结果表明在不同 pH 值介质中，仅个别厂家仿制制剂与参比制剂的释放曲线基本相似。因此，市场迫切需要能以恒定速度释放的 **1** 控释制剂，以减少不良反应的发生，提供更加平稳的降压效果。

渗透泵制剂的释放不受外界因素影响[4]，以其独特的释药方式和平稳的释药速度成为控释制剂的代表[5]。其中，单室双层推拉式渗透泵片具有释药行为稳定、患者依从性好等优势；其利用渗透压原理，通过推动层遇水膨胀产生的力量，以恒定速率推动药物层释放药物，可长时间维持稳定的药物浓度。

本研究制备了 **1** 单室双层推拉式渗透泵控释片（以下简称“**1** 渗透泵片”），优化了处方，并考察了影响其体外释放的因素，以期为新型 **1** 缓释制剂的制备提供参考。

1　仪器与试药

HLSH1-3 型湿法制粒机（北京航空制造工程研究所）；ZP5B 型旋转压片机（上海天凡药机制造厂）；BGB-5F 型高效包衣机（浙江小伦制药机械有限公司）；DHG-9070A 型电热鼓风干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）；FADT-801 型自动溶出仪（上海富科思分析仪器有限公司）；CER-D30M 型激光打孔机（武汉克瑞斯光电技术有限公司）；Agilent 1260 型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）。

1 原料药（苏州立新制药有限责任公司，含量 99.85%，批号 201901171）；**1** 缓释制剂（商品名为“纳催离”，规格为 1.5 mg，批号 2020287）；聚氧乙烯（美国陶氏化学公司，相对分子质量分别为 100 000、300 000、600 000，批号依次为 WP359892、YL0535S7H6、IC2053S3R4；美国特种产品集团公司，WSR-301、WSR-Coagulant、WSR-303，相对分子质量分别为 4 000 000、5 000 000、7 000 000，批号为 D682K69PB3、D682K1TRC3、D682J57RR3）；醋酸纤维素（美国伊斯曼化学公司，型号 398-10，批号 AC-01826NF）；乳糖（德国美剂乐集团，批号 L1942）；硬脂酸镁（安徽山河药用辅料股份有限公司，批号 190911）；聚乙二醇（上海运宏化工制剂辅料技术有限公司，相对分子质量 4 000，批号 20190613）；氯化钠（天津市海光化学制药厂，批号 20201211）；氧化铁（湖南尔康制药股份有限公司，批号 200307）；标准筛（浙江上虞市金鼎标准筛具厂）；其他试剂为分析纯。

2　方法与结果

2.1　**1** 渗透泵片的制备

将 **1** 原料药过 100 目筛（孔径 150 μm），辅料过 60 目（250 μm）筛，备用。称取 **1** 原料药 1.5 mg、聚氧乙烯（相对分子质量 300 000）100 mg、乳糖 10 mg，置湿法制粒机中采用等量递加法混合均匀后，加 90%乙醇适量制软材，过 30 目筛（孔径 590 μm）制粒，于 60 ℃干燥，再过 30 目筛整粒，加入硬脂酸镁 1.5 mg 至上述颗粒中，混合均匀，得含药层，备用。称取聚氧乙烯（相对分子质量 5 000 000）65 mg、氧化铁 1 mg、氯化钠 20 mg，加 90%乙醇适量制软材，过 30 目筛（孔径 590 μm）制粒，于 60 ℃干燥，过 30 目筛整粒，加入硬脂酸镁 1 mg，混合均匀，得助推层，备用。在压片机上先将助推层压制成片再加入含药层压片，控制片剂硬度为 6 ～ 7 N，共制备 10 000 片。

称取处方量的醋酸纤维素 30 g、聚乙二醇 5 g 加至丙酮 1 L 中，搅拌使溶解，使醋酸纤维素质量浓度为 3.5%。将片芯置包衣锅内，调节包衣机至锅体负压，控制片床温度为 35 ℃，包衣增重 3%～ 5%，吹干后在含药层上用激光打 1 个孔径为 0.5 mm 的小孔，即得 **1** 渗透泵片。

2.2　释放度测定方法

取 **1** 渗透泵片，照 ChP 2020 年版通则 0931，采用溶出度测定法第二法测定其释放值。释放介质为磷酸缓冲液（pH 6.8）500 mL，介质温度 37.0 ℃，设置转速为 50 r/min。分别于 2、4、8、10、12、16、20、24 h 时取释放液 5 mL［补充预热至（37.0±0.5）℃的等量释放介质］，经 0.45 μm 滤膜滤过，取续滤液作为供试品溶液，采用 HPLC 法测定含量。

色谱条件：色谱柱 依利特 YWG C18 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇、水和冰乙酸（体积比为 50 ∶ 50 ∶ 0.1），等度洗脱；检测波长 240 nm；流速 1 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

对照溶液配制：取 **1** 原料药适量，精密称定，加无水乙醇充分振摇使溶解，用流动相稀释并制成含 **1** 1 μg/mL 的溶液，摇匀，作为对照溶液。

典型色谱图如图 1 所示。以 **1** 质量浓度（c）为横坐标、峰面积（A）为纵坐标，绘制标准曲线，得线性回归方程为 A=7.38×10^7c+378.60，R^2=0.999 9，线性范围为 1 ～ 4.2 μg/mL。方法学验证结果证明本法可用于定量检测 **1** 的含量。

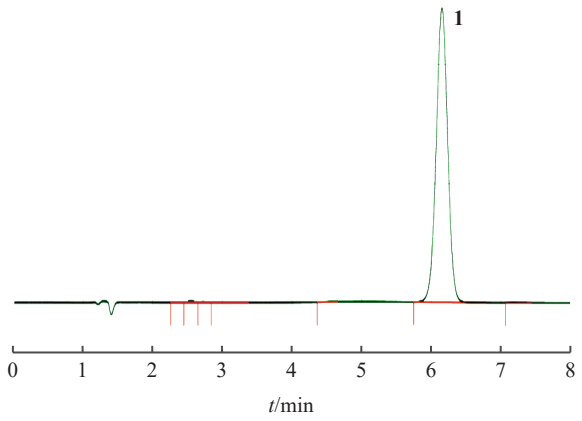


图 1 典型 HPLC 色谱图

Fig.1 Typical HPLC Chromatogram

2.3 处方筛选

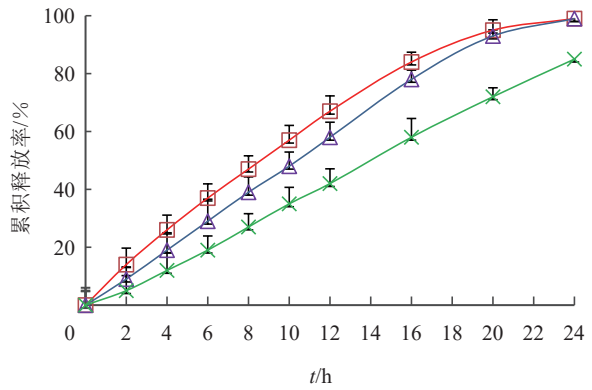
2.3.1 片芯处方筛选

以样品在 pH 6.8 介质中的释放行为为评价指标，采用单因素法优化 **1** 渗透片的处方。

设置含药层聚氧乙烯相对分子质量分别为 100 000、300 000、600 000，其他条件同“**2.1**”项，制备 **1** 渗透泵片，探究含药层聚氧乙烯规格对其累积释放率的影响。结果如图 2 所示。相对分子质量较高的聚氧乙烯在相同时间内形成的含药层黏度较高，会减慢药物释放。并且，相对分子质量过高可能发生释药孔堵塞现象，过低可能发生释药孔沉淀等现象[6]，从而影响药物释放。综合考量，选取相对分子质量为 300 000 的聚氧乙烯作为含药层的控释材料。

设置含药层相对分子质量为 300 000 聚氧乙烯用量分别为 60、100、140 mg，其他条件同“**2.1**”项，制备 **1** 渗透泵片，探究含药层聚氧乙烯用量对累积释放率的影响。结果如图 3 所示。当含药层聚氧乙烯用量较低时，含药层的控释阻力也较低，药物释放过快，不能起到控释作用；在用量为 100 和 140 mg 时基本无变化，后续选取 100 mg 进行试验。

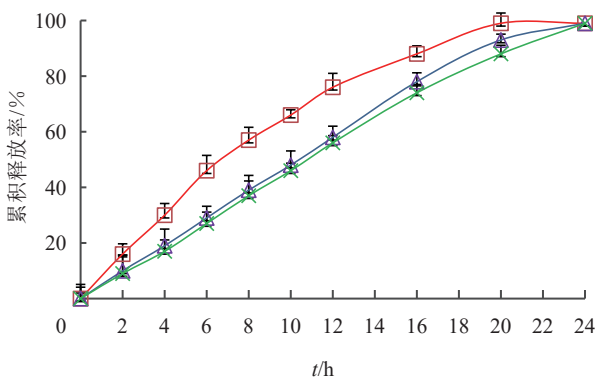
助推层选用不同规格的聚氧乙烯（相对分子质量 4 000 000、5 000 000 和 7 000 000），其他条件同“**2.1**”项，制备 **1** 渗透泵片，探究助推层聚氧乙烯



□—聚氧乙烯相对的质量为 100 000；△—聚氧乙烯相对的质量为 300 000；×—聚氧乙烯相对的质量为 600 000。

图 2 含药层中聚氧乙烯相对分子质量对 1 渗透泵片释放的影响（n=12）

Fig.2 Effect of Relative Molecular Weight of Polyoxyethylene in Drug-containing Layer on Release of **1** Osmotic Pump Tablets (n=12)



□—聚氧乙烯用量为 60 mg；△—聚氧乙烯用量为 100 mg；×—聚氧乙烯用量为 140 mg。

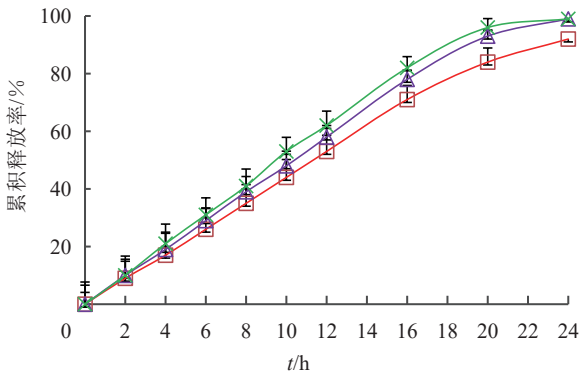
图 3 含药层中聚氧乙烯用量对 1 渗透泵片释放的影响（n=12）

Fig.3 Effect of Polyoxyethylene Amount in Drug-containing Layer on Release of **1** Osmotic Pump Tablets (n=12)

种类对累积释放率的影响。结果如图 4 所示。以相对分子质量 5 000 000 的聚氧乙烯为助推层的片剂片形正常、释放过程基本恒速、释放较完全且整个释药曲线更平缓，故以此为助推层聚氧乙烯种类。

设置助推层聚氧乙烯（相对分子质量 5 000 000）用量分别为 35、65、95 mg，其他条件同“**2.1**”项，制备 **1** 渗透泵片，探究助推层聚氧乙烯用量对累积释放率的影响。结果如图 5 所示。当聚氧乙烯用量为 35 mg 时释药动力不足，累计释放率偏低；当其用量为 65 或 95 mg 时释放较完全；但当用量为 95 mg 时，由于渗透膜内部强大的溶胀压致使片剂膨胀成椭圆形，有造成药物突释的可能，不利于给药安全性。因此，助推层聚氧乙烯用量选择 65 mg。

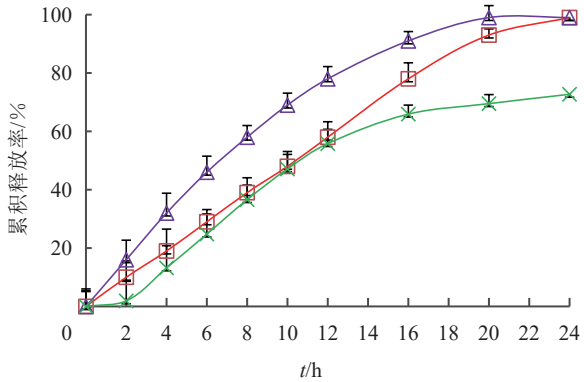
渗透泵片的释药动力主要依靠包衣膜内外的渗透压差[7]，氯化钠是常用渗透压活性物质[8—10]。设置氯化钠用量分别为 15、20、25 mg，其他条件同“**2.1**”项，制备 **1** 渗透泵片，探究氯化钠用量对其累积释放率的影响。结果如图 6 所示。氯化钠用量为 15 ～ 25 mg 时对药物释放基本无影响，但用量为 20 mg 具有更多的载药辅料，可避免工业化生产时的波动。因此，氯化钠用量选择 20 mg。



×—相对分子质量为 4 000 000；△—相对分子质量为 5 000 000；□—相对分子质量为 7 000 000

图 4　助推层中聚氧乙烯规格对 1 渗透泵片释放的影响（*n*=12）

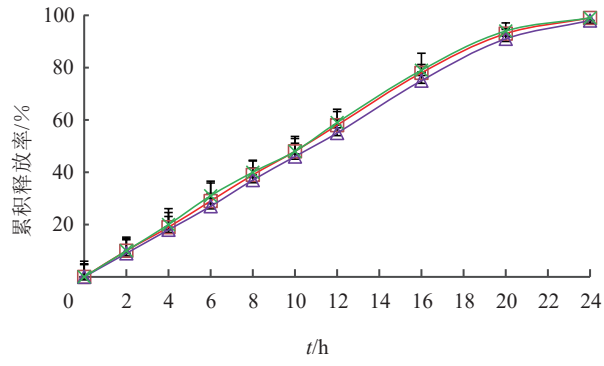
Fig.4　Effect of Polyoxyethylene Type in Push Layer on Release of **1** Osmotic Pump Tablets (*n*=12)



×—聚氧乙烯用量为 35 mg；□—聚氧乙烯用量为 65 mg；△—聚氧乙烯用量为 95 mg。

图 5　助推层中聚氧乙烯用量对 1 渗透泵片释放的影响（*n*=12）

Fig.5　Effect of Polyoxyethylene Amount in Push Layer on Release of **1** Osmotic Pump Tablets (*n*=12)



△—15 mg；□—20 mg；×—25 mg。

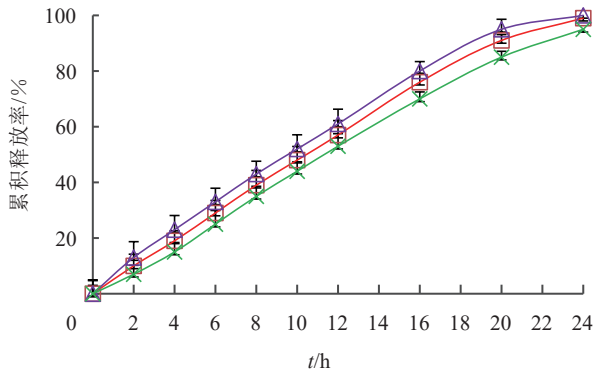
图 6　助推层中氯化钠用量对 1 渗透泵片释放曲线的影响（*n*=12）

Fig.6　Effect of Sodium Chloride Amount in Push Layer on Release of **1** Osmotic Pump Tablets (*n*=12)

2.3.2　包衣增重对处方的影响

按“**2.1**”项下方法制备 **1** 片芯，使含药层中聚氧乙烯（300 000）为 100 mg，助推层中聚氧乙烯（5 000 000）和氯化钠分别为 65 和 20 mg，控制包衣增重分别为 3%、4%、5%，包衣，按“**2.2**”项下方法测定累积释放率。

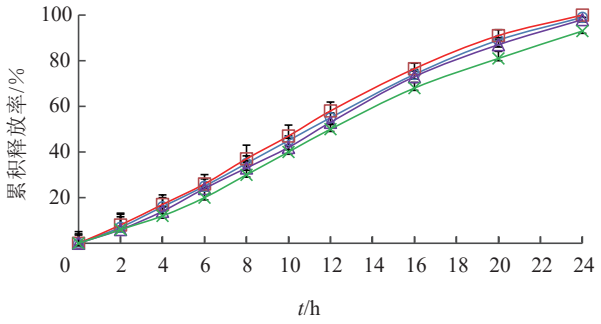
结果（图 6）显示，随包衣增重的增加，药物释放速率逐渐减慢。当包衣增重为 5%时，初始阶段的释放速率明显偏低，推测与水分进入片芯速度较慢有关。然而，增重过低可能会因内压较大而发生包衣膜破裂、药物突释的情况，不利于整体质量和



△—包衣增重 3%；□—包衣增重 4%；×—包衣增重 5%。

图 7 包衣增重对 1 渗透泵片释放的影响（n=12）

Fig.7 Effect of Coating Weight Gain on Release of **1** Osmotic Pump Tablets (n=12)



○—磷酸盐缓冲溶液（pH 6.8）；□—水（pH 6.8）；△—乙酸盐缓冲溶液（pH 4.5）；×—0.01 mol/L 盐酸（pH 1.2）。

图 8 不同 pH 值介质中 1 渗透泵片的释放曲线（n=12）

Fig.8 Release Curves of **1** Osmotic Pump Tablets in Various Media of Different pH Value (n=12)

稳定性的控制。当包衣增重为 4%时既能有较好的初期释放速率，又能保证一定的包衣膜强度，维持包衣膜结构稳定性。故后续试验采用包衣增重为4%。

2.4 优化处方工艺制剂在不同释放介质中的释放度

以“**2.3**”项下优化处方，按“**2.1**”项下方法制备 **1** 渗透泵片，共 10 000 片，按“**2.2**”项下方法，分别采用水（pH 6.8）、磷酸盐缓冲溶液（pH 6.8）、乙酸盐缓冲溶液（pH 4.5）和 0.01 mol/L 盐酸（pH 1.2）为释放介质，测定其累积释放率。

结果如图 8 所示，**1** 渗透泵片在 4 种释放介质中的释放曲线无明显差别，说明释放介质 pH 值对于 **1** 渗透泵控释片的释药行为基本无影响。采用 Origin 9.1 软件对多种介质中的释放曲线进行拟合，所得零级释药方程的相关系数 R 均大于 0.99，表明其在不同介质中 24 h 释药速率均接近零级释放。将自制 **1** 渗透泵片的累积释放曲线与市售主要凝胶骨架缓释制剂（商品名为纳催离缓释片）进行比较，结果（图 9）表明本品具有更稳定的释放速率，同时控释时间可达 24 h。

3 讨论

本研究制备了 **1** 渗透泵片，其纵向剖面图如图 10 所示。依据该类渗透泵片制备工艺[11—12]的特点，优化了与控释行为有关的含药层、助推层和包衣处方。最终优化处方为：含药层含 **1** 1.5 mg、聚氧乙烯（300 000）100 mg；助推层含聚氧乙烯（5 000 000）65 mg、氯化钠 20 mg；包衣增重为 4%。随后探究了在不同 pH 介质中以优化处方制备的 **1** 渗透泵片的体外释放行为，结果表明自制制剂的 24 h 释放行为接近零级释放，且释药行为受外界因素影响较小，可为高血压患者提供更平稳的血药浓度控制，有助于减少目前市场上的 **1** 普通制剂和缓释制剂因血药浓度变化而造成的不良反应[13]。

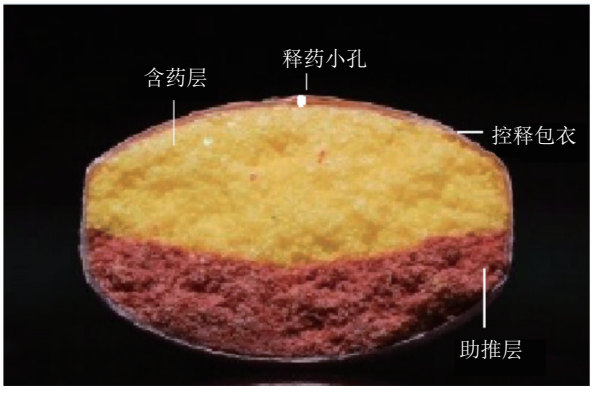


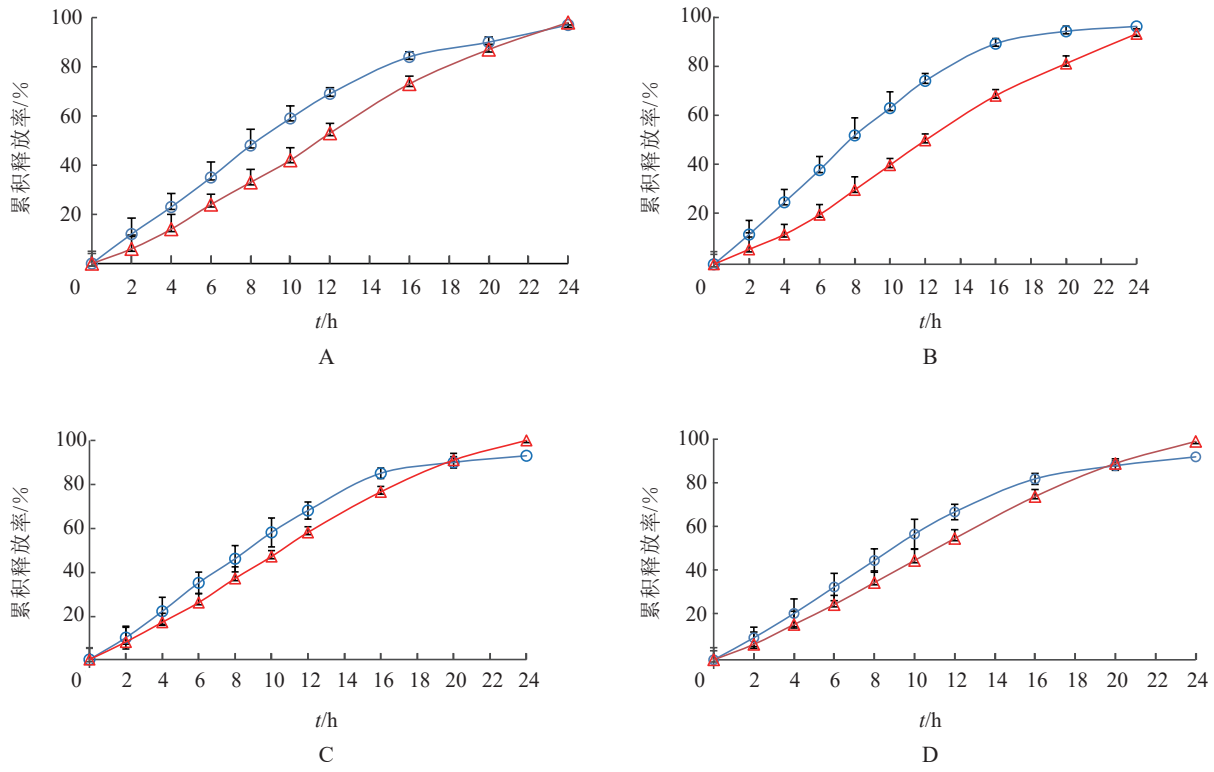
图 10 1 渗透泵片的纵向剖面图

Fig.10 Longitudinal Section of **1** Osmotic Pump Tablets

然而，本研究局限于仅采用体外释放试验研究了所制备的 **1** 渗透泵片，尚未进行动物试验或临床研究。下一步将对 **1** 渗透泵片进行体内药代动力学研究，以进一步确证其体内释药行为。

参考文献：

[1] 郎玉娇，朱立勤，董伟林，等. 吲达帕胺缓释胶囊制备及其体



A—乙酸盐缓冲溶液（pH 4.5）；B—0.01 mol/L 盐酸介质（pH 1.2）；C—水（pH 6.8）；D—磷酸盐缓冲溶液（pH 6.8）。
○—市售制剂；△—自制制剂。

图 9　自制 1 渗透泵片与市售制剂在不同 pH 介质中的释放曲线（*n*=12）

Fig.9　Release Curves of the Self-made **1** Osmotic Pump Tablets and the Commercial Preparations in Various Media of Different pH Value (*n*=12)

外释放度考察 [J]. 中国药学杂志, 2013, **48**(24): 319-324.

[2] 罗晓茹, 徐　江, 李　杉, 等. 不同厂家吲达帕胺缓释制剂的体外释放度考察 [J]. 解放军药学学报, 2016, **32**(5): 406-407.

[3] 傅孟君, 姚慧慧, 朱克旭, 等. 吲达帕胺片仿制药及其参比制剂溶出曲线比对评价研究 [J]. 中国药物警戒, 2023, **20**(7): 763-768.

[4] ZHANG S, SUN Y H, ZHOU L, *et al*. Osmotic pump tablets with solid dispersions synergized by hydrophilic polymers and mesoporous silica improve *in vitro*/*in vivo* performance of cilostazol [J]. *Int J Pharm*, 2020, **588**: 119759.

[5] 马　嘉, 李　蔚, 陈　瑞. 丹皮酚渗透泵片包衣膜处方工艺考察 [J]. 安徽医药, 2013, **17**(5): 754-756.

[6] NAKAJIMA T, TAKEUCHI I, OHSIMA H, *et al*. Push-pull controlled drug release systems: effect of molecular weight of polyethylene oxide on drug release [J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(7): 1896-1902.

[7] 周成林, 张安杰, 张太伦, 等. 盐酸吗啡渗透泵片片芯促渗剂研究 [J]. 中国药业, 2024, **33**(9): 4-7.

[8] 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.

[9] 曾　媛, 朱兰琼, 彭　瑛, 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.

[10] 赵堂开, 葛婷婷, 王琢文, 等. 山奈酚微孔渗透泵片的制备工艺研究 [J]. 湖北科技学院学报（医学版）, 2023, **37**(6): 495-498.

[11] LI Y N, PAN H, DUAN H L, *et al*. Double-layered osmotic pump controlled release tablets of actarit: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, **14**(3): 340-348.

[12] MIRZA A Z. Bilayer tablets: a developing novel drug delivery system [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **60**: 102079.

[13] 徐月华. 吲达帕胺不良反应报告情况分析与探讨 [J]. 海峡药学, 2015, **27**(4): 259-260.