

厄贝沙坦胃滞留渗透泵片的制备及其在犬体内的药动学研究

方瑜*,潘振华,曹德英(河北医科大学药学院,石家庄 050017)

中图分类号 R965;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0044-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.15

摘要 目的:制备厄贝沙坦胃滞留渗透泵片,研究其在犬体内的药动学。方法:采用湿法制粒包衣的方法制备厄贝沙坦胃滞留渗透泵片;6只犬自身交叉给药,分别单剂量灌胃厄贝沙坦片和厄贝沙坦胃滞留渗透泵片150 mg。采用高效液相色谱-荧光检测法考察给药前和给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72 h犬血浆中厄贝沙坦浓度,采用DAS统计软件计算药动学参数及相对生物利用度,评价其缓释特性。结果:制得单剂量为150 mg的厄贝沙坦胃滞留渗透泵片。厄贝沙坦片和厄贝沙坦胃滞留渗透泵片在犬体内的主要药动学参数: t_{max} 分别为 (1.21 ± 0.76) 、 (5.43 ± 3.79) h, c_{max} 分别为 $(2.93 \times 10^4 \pm 0.71 \times 10^4)$ 、 $(1.87 \times 10^4 \pm 0.45 \times 10^4)$ $\mu\text{g/L}$, $t_{1/2}$ 分别为 (14.2 ± 4.9) 、 (17.5 ± 4.7) h, $AUC_{0-72\text{h}}$ 分别为 $(6.57 \times 10^5 \pm 1.19 \times 10^5)$ 、 $(6.07 \times 10^5 \pm 8.61 \times 10^4)$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$,胃滞留渗透泵片的相对生物利用度为 $(92.1 \pm 18.5)\%$;其中 t_{max} 、 c_{max} 均有明显差异。结论:在犬体内,厄贝沙坦胃滞留渗透泵片具有明显缓释作用。

关键词 厄贝沙坦;胃滞留渗透泵片;药动学;犬

Study on Preparation and Pharmacokinetics of Irbesartan Intragastric Floating Osmotic Pump Tablets in Dogs

FANG Yu, PAN Zhen-hua, CAO De-ying (College of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Irbesartan intragastric floating osmotic pump tablets (IFOPT), and to study the pharmacokinetics of irbesartan in dogs. METHODS: Irbesartan IFOPT was prepared by wet granulation coating method. A single oral dose of 150 mg Irbesartan tablets and Irbesartan IFOPT were given to 6 dogs in a randomized crossover design. The concentrations of irbesartan in plasma were determined by HPLC-fluorescence before medication and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 and 72 h after medication. The pharmacokinetic parameters were calculated with DAS statistics software to evaluate sustained-release effect. RESULTS: The main pharmacokinetic parameters of Irbesartan tablet and Irbesartan IFOPT 150 mg were as follows: t_{max} : (1.21 ± 0.76) h and (5.43 ± 3.79) h; c_{max} : $(2.93 \times 10^4 \pm 0.71 \times 10^4)$ $\mu\text{g/L}$ and $(1.87 \times 10^4 \pm 0.45 \times 10^4)$ $\mu\text{g/L}$; $t_{1/2}$: (14.2 ± 4.9) h and (17.5 ± 4.7) h; $AUC_{0-72\text{h}}$: $(6.57 \times 10^5 \pm 1.19 \times 10^5)$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ and $(6.07 \times 10^5 \pm 8.61 \times 10^4)$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$. The relative bioavailability of IFOPT was $(92.1 \pm 18.5)\%$. There were significant differences in t_{max} and c_{max} . CONCLUSION: Irbesartan IFOPT have good sustained-release effect in dogs.

KEY WORDS Irbesartan; Intragastric floating osmotic pump tablets; Pharmacokinetics; Dogs

量比处方IV低,所以拉坦前列素滴眼液中苯扎氯铵的处方量建议为0.015%。

4 讨论

拉坦前列素是以异丙酯为存在形式的前体药物,其通过角膜被吸收,在酯酶的作用下水解成具有生物活性的酸,以增加房水的巩膜色素膜外流达到降低眼内压的作用。拉坦前列素因能逐渐改变眼的颜色,而被作为治疗开角型青光眼的二线药物^[1]。本试验主要探讨了拉坦前列素滴眼液处方中抑菌剂苯扎氯铵的合理含量,为拉坦前列素的临床应用提供了试验依据。

2010年版《中国药典》中抑菌剂效力检查法指导原则对眼用制剂抑菌剂的使用有具体的规定^[6],为抑菌剂的合理使用指明了方向。本次试验主要探讨了处方中不同量抑菌剂对药物的影响,所以处方中其他组分及其浓度均相同,以后的试验

可以对拉坦前列素滴眼液中其他组分对方量的影响进行研究。

参考文献

- [1] 张翠莲.拉坦前列素[J].中国新药杂志,1998,7(4):329.
- [2] 詹桂林.前列腺素治疗青光眼的最新进展[J].国外医学眼科学分册,1997,21(3):129.
- [3] 陈璐,童荣生,吕晶.降眼压新药:曲伏前列素[J].中国药房,2008,19(25):1981.
- [4] Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *J Glaucoma*, 2008, 17(8):667.
- [5] 宁黎丽.眼用制剂研发过程中应关注抑菌剂的合理使用和质量控制[J].中国药理学杂志,2007,42(23):1836.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录XIX N.

(收稿日期:2012-02-23 修回日期:2012-04-24)

* 讲师,博士。研究方向:缓控释制剂及中药制剂。电话:0311-86265591。E-mail:tri99@126.com

厄贝沙坦是目前唯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药(ARB)^[1]。对于给予厄贝沙坦干预早期糖尿病肾病的患者,长期坚持治疗是成功的关键。对于血压正常的早期糖尿病肾病患者,患者口服厄贝沙坦普通片剂后,其在胃内崩解,药物较快地溶出并被吸收,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体位性低血压。该不良反应的发生,将严重降低患者的依从性,从而导致干预失败。开发厄贝沙坦胃滞留渗透泵片,控制患者口服厄贝沙坦后的血药浓度保持在平稳的水平,避免血药峰谷波动现象^[2],减少不良反应,从而提高患者依从性,可使厄贝沙坦干预早期糖尿病肾病患者获得成功。笔者制备了厄贝沙坦胃滞留渗透泵片,并采用高效液相色谱(HPLC)-荧光检测法测定了Beagle犬血浆中厄贝沙坦浓度,考察了厄贝沙坦胃滞留渗透泵片在Beagle犬体内的药动学并评价了缓释作用。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100液相系统,包括G1311A型四元输液泵、G1321A荧光检测器、G1313A型自动进样器、G1316A型柱温箱和G1379A型脱气机(美国Agilent公司);BY300A型小型包衣机(上海黄海药检仪器厂)。

1.2 药品与试剂

厄贝沙坦对照品(批号:100607-200301,纯度:99.8%)、缬沙坦对照品(批号:100651-200902,纯度:99.9%)均由中国食品药品检定研究院提供;厄贝沙坦原料药(修正药业集团柳河制药有限公司,批号:20101101,纯度:99.6%);厄贝沙坦胃滞留渗透泵片(河北医科大学药学院自制,批号:20110601,规格:每片150 mg);厄贝沙坦片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,批号:1004043,规格:每片150 mg);甲醇、乙腈为色谱纯,磷酸、三乙胺、二氯甲烷均为分析纯,其他辅料均为药用级。

1.3 动物

健康Beagle犬6只,体质量(7.5±1.0) kg,♀♂各半,上海新冈实验动物场提供,合格证号:SCXK(沪)2002-0014。

2 方法与结果

2.1 厄贝沙坦胃滞留渗透泵片的制备

2.1.1 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搅拌,至油珠粒径为0.3~0.8 mm时,开始缓慢升温,至40℃时固化4 h,过滤,装柱,10倍柱体积热水淋洗后,干燥即得。

2.1.2 片芯的制备:将轻质多孔微球、聚氧乙烯(PEO)、羟丙甲纤维素(HPMC)、氯化钠、聚维酮按处方量混合均匀,加入无水乙醇制软材,过20目筛制粒,40℃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℃干燥12 h,加入硬脂酸镁混匀,在上述片芯两侧加压含药层,制成片芯。

2.1.3 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。

2.2 血浆中厄贝沙坦测定方法^[3-4]

2.2.1 色谱条件:色谱柱为Inersil CN(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为pH 3.0磷酸盐缓冲液-甲醇-乙腈(67:20:13,V/V/V),

流速为1.0 ml/min;荧光激发波长为250 nm,发射波长为371 nm;进样量为20 μl。

2.2.2 血浆样品的预处理:精密量取血浆0.3 ml,加内标缬沙坦溶液(50 μg/ml)10 μl、2 mol/L磷酸50 μl,混匀,加二氯甲烷5 ml,涡流混合10 min,10 000 r/min离心5 min,分取下层有机相于另一试管中,氮气流吹干,残留物加0.1 ml流动相溶解,涡流混合,取20 μl进样。

2.3 方法学考察

2.3.1 方法的专属性:取犬空白血浆、空白血浆+厄贝沙坦+内标、血浆样品(给药后4 h)+内标,依法处理后,在“2.2.1”项色谱条件下,进样测定。结果表明,厄贝沙坦和内标的保留时间分别为12.49、14.19 min,峰形良好,无杂质干扰。色谱图见图1。

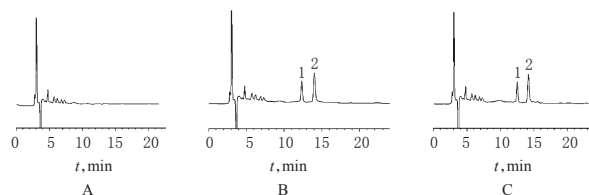


图1 高效液相色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+厄贝沙坦+内标;C.血浆样品+内标;1.厄贝沙坦;2.内标

Fig 1 HPLC chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+irbesartan+internal standard; C. plasma sample+internal standard; 1. irbesartan; 2. internal standard

2.3.2 标准曲线的制备:取空白血浆0.3 ml,加厄贝沙坦对照品溶液适量制备成质量浓度分别为0.5、1.0、2.5、5、10、25、50 μg/ml的血浆样品,照“2.2.2”项下方法处理,进样20 μl,记录色谱图。以样品及内标的峰面积比值(A)为纵坐标,厄贝沙坦质量浓度(c)为横坐标,进行线性回归。得回归方程为 $c = 987.51A - 27.36$ ($r = 0.9991$),结果表明,厄贝沙坦检测质量浓度的线性范围为0.5~50 μg/ml。

2.3.3 方法精密性及准确度试验:取空白血浆0.3 ml,制备成低、中、高(1.0、5.0、30 μg/ml)3个质量浓度的血浆样品,每日测3次,连续测定3 d的血浆样品浓度,根据结果计算本法的方法回收率与精密性。结果,方法回收率分别为96.3%、95.9%、102.4%,日内RSD分别为4.97%、3.49%、3.06%,日间RSD分别为5.75%、8.82%、10.04%。

2.3.4 提取回收率试验:取空白血浆0.3 ml,制备成低、中、高(1.0、5.0、30 μg/ml)3个质量浓度的血浆样品,依法处理。同时另取空白血浆0.3 ml,不加内标溶液,按“2.2.2”项下方法处理,向获得的澄清液中加入相应浓度的标准溶液和内标溶液各10 μl,氮气流下吹干。残留物均以流动相0.1 ml溶解,进样分析,获得相应峰面积,以每一浓度2种处理方法峰面积比值计算提取回收率。结果,厄贝沙坦的提取回收率分别为89.4%、95.4%、92.1%,内标的提取回收率为94.7%。

2.3.5 样品稳定性试验:取空白血浆0.3 ml,制备低、高(1.0、30 μg/ml)2个质量浓度的血浆样品,分别进行2次循环冻融稳定性、-20℃条件下冻存45 d稳定性和室温放置2 h稳定性考察。结果,样品2次循环冻融、-20℃条件下冻存45 d、室温放置2 h均稳定。

2.4 药动学实验

将犬6只随机均分成2组,采用双周期自身交叉试验,一组服用受试制剂厄贝沙坦胃滞留渗透泵片,另一组服用参比

制剂厄贝沙坦片,剂量均为150 mg。2周后进行交叉试验。于口服给药前(0 h)和给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72 h取前肢静脉血3 ml,并立即移入肝素化离心管中,10 000 r/min离心10 min,分离血浆,于-20 ℃冰箱中保存,检测每个时间点厄贝沙坦的血药浓度。用DAS统计软件,采用梯形法计算AUC_{0-72h}值,以半对数作图法由消除相浓度点计算 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 c_{max} 。2种制剂在犬体内的药-时曲线见图2,药动学参数见表1。

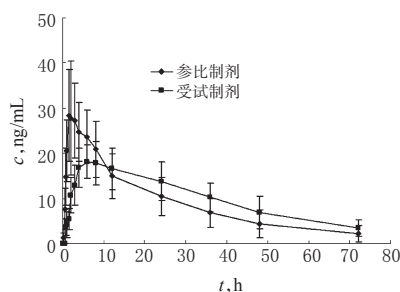


图2 2种制剂在犬体内的药-时曲线

Fig 2 Plasma concentration-time curves of 2 kinds of preparations in Beagle dogs

表1 2种制剂在犬体内的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of 2 kinds of preparations in Beagle dogs($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	参比制剂	受试制剂
t_{max}, h	1.21 ± 0.76	5.43 ± 3.79*
$c_{max}, \mu g/L$	2.93 × 10 ⁴ ± 0.71 × 10 ⁴	1.87 × 10 ⁴ ± 0.45 × 10 ⁴ *
$t_{1/2}, h$	14.2 ± 4.9	17.5 ± 4.7
AUC _{0-72h}, $\mu g \cdot h/L$}	6.57 × 10 ⁵ ± 1.19 × 10 ⁵	6.07 × 10 ⁵ ± 8.61 × 10 ⁴
AUC _{0-∞}, $\mu g \cdot h/L$}	6.84 × 10 ⁵ ± 1.28 × 10 ⁵	6.26 × 10 ⁵ ± 8.94 × 10 ⁴

与参比制剂比较: * $P < 0.05$

vs. reference preparation: * $P < 0.05$

结果,以厄贝沙坦AUC_{0-72h}计算,厄贝沙坦胃滞留渗透泵片中厄贝沙坦的相对生物利用度为(92.1 ± 18.5)%。方差分析结果显示,受试制剂与参比制剂生物利用度无显著性差异($P > 0.05$),受试制剂AUC_{0-72h}的90%置信区间为参比制剂相应参数的92.1%~119.4%。经分析,受试制剂与参比制剂间

的 t_{max} 、 c_{max} 均有显著性差异($P < 0.05$):受试制剂 c_{max} 的90%置信区间为参比制剂的57.0%~81.3%,显著降低。上述结果表明,受试制剂较参比制剂 t_{max} 明显延长, c_{max} 显著降低,生物利用度无显著性差异,具有明显的缓释作用。

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,而其进一步的溶解与吸收是否能完全进行,不能有效验证^[5]。厄贝沙坦在水中不能溶解,如果开发普通双室渗透泵控制剂,其口服后在肠道中可排出药物固体微粒,药物的溶解存在困难,因此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,制备具有胃滞留功能的渗透泵片,在整个释药周期内均能够滞留于胃液中,因此药物释放后能够快速溶解从而吸收,保证获得理想的生物利用度。

参考文献

- [1] Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH, *et al.* Kidney function during and after withdraw of long-term irbesatan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(12): 3 296.
- [2] Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, *et al.* Osmotic drug delivery using swellable-core technology[J]. *J Control Release*, 2004, 94(1): 75.
- [3] 王婉钢,刘启.HPLC-荧光检测法测定人血浆中厄贝沙坦的浓度[J]. *中国药房*, 2007, 18(32): 2 512.
- [4] González L, López JA, Alonso RM, *et al.* Fast screening-method for the determination of angiotensin II receptor antagonists in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection[J]. *J Chromatogr A*, 2002, 949(1): 49.
- [5] Lu EX, Jiang ZQ, Zhang QZ, *et al.* A water-insoluble drug monolithic osmotic tablet system utilizing gum arabic as an osmotic, suspending and expanding agent[J]. *J Control Release*, 2003, 92(3): 375.

(收稿日期:2012-02-17 修回日期:2012-05-30)

卫生部副部长徐科出席“首届中国卫生应急学术论坛”

本刊讯 2012年11月28日,卫生部副部长徐科出席了在北京会议中心举行的“首届中国卫生应急学术论坛”开幕式并致辞。

本次论坛围绕卫生应急体系建设和社会和谐发展进行交流研讨,对于总结经验、促进交流、开拓创新、推进我国卫生应急体系建设具有重要意义。徐科指出,2003年以来,在党中央、国务院以及各级党委和政府高度重视下,我国强化监测与预警、信息报告与发布、应急处置等各个环节工作,加强预案、队伍、物资储备等方面的建设,初步建立了突发公共事件卫生应急体系,有效开展了甲型H1N1流感大流行、汶川地震等重大突发事件的卫生应急处置工作,圆满完成了北京奥运会、新中国成立60周年庆祝活动、上海世博会等重大活动的医疗卫生保障任务,为维护人民群众的健康权益和国家公共卫生

安全做出了贡献。徐科强调,各级卫生部门要认真学习贯彻党的“十八大”精神,以科学发展观为指导,充分认识卫生应急工作的重要性,着重在加强应急管理、强化核心能力建设、提高应急处置水平上下功夫,努力推动我国卫生应急事业的不断发展。

“首届中国卫生应急学术论坛”由中华预防医学会、中华医学学会、中国医学救援协会共同主办,中国疾病预防控制中心提供技术支持,是卫生应急工作全面开展以来首次高水平、大规模的全国性学术交流会议。论坛还安排了卫生应急车辆装备展览展示。国务院应急办、卫生部、国家相关部委、解放军武警部队、相关省(区、市)卫生厅(局)领导,卫生部突发事件卫生应急咨询委员会以及各省(区、市)卫生应急专家和专业技术人员约800余人参加了论坛。