

口服布洛芬原位凝胶的制备及其在 Beagle 犬体内药代动力学研究

武瑞凌^{1,2}, 赵春顺^{1*}, 谢静文¹, 易少凌¹, 宋洪涛³, 何仲贵²

(1. 中山大学 药学院, 广东 广州 510080; 2. 沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016;
3. 南京军区福州总医院, 福建 福州 350025)

摘要: 本文设计并制备了口服布洛芬原位凝胶(*in situ* gel systems for the oral delivery of ibuprofen, IBU-ISG), 并对其在 Beagle 犬上药代动力学进行了研究。以去乙酰结冷胶和海藻酸钠为凝胶材料, 分别对此两种凝胶材料进行了单因素考察, 初步确定了辅料的用量。以成胶前的复合黏度值、体外释放度等参数为评价指标, 采用正交设计法进行处方优化。优化的制剂处方为: 1.0% 海藻酸钠、0.5% 去乙酰结冷胶、0.21% 枸橼酸钠和 0.056% 氯化钙。采用 RP-HPLC 法测定 6 只 Beagle 犬口服 IBU-ISG 和参比制剂(市售布洛芬混悬液)后不同时间血浆中布洛芬的浓度, 所得药代动力学参数 T_{max} 分别为(1.8 ± 0.6) 和(0.4 ± 0.1) h, C_{max} 分别为(29.2 ± 7.6) 和(37.8 ± 2.2) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $T_{1/2}$ 分别为(2.3 ± 0.5) 和(2.0 ± 0.9) h, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为(131.0 ± 38.6) 和(117.3 ± 23.1) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ 。结果表明, 采用去乙酰结冷胶和海藻酸钠二元骨架制备 IBU-ISG 可行。

关键词: 去乙酰结冷胶; 海藻酸钠; 原位凝胶; 布洛芬; 药代动力学

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2008)09-0956-07

Preparation of *in situ* gel systems for the oral delivery of ibuprofen and its pharmacokinetics study in Beagle dogs

WU Rui-ling^{1,2}, ZHAO Chun-shun^{1*}, XIE Jing-wen¹, YI Shao-ling¹,
SONG Hong-tao³, HE Zhong-gui²

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China;
2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;
3. Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China)

Abstract: The *in situ* gel systems can form gel *in situ* after administration to achieve sustained release, thus provides a promising strategy for drug delivery systems. The aim of this study was to design and prepare *in situ* gel systems for the oral delivery of ibuprofen (IBU-ISG) and study its pharmacokinetics in Beagle dogs. The characteristics of the basic material of gellan gum (Kelcogel, Kel) and sodium alginate (Manugel, M) were studied through investigating the complex viscosity of the Kel or M solution with or without different concentrations of calcium ion or sodium citrate to ascertain the amount range of the excipients. The measurement of complex viscosity of the solution (0.5% Kel and 1% M) with different concentrations of sodium citrate and calcium ion was carried out to select the suitable proportion of calcium ion and sodium citrate. The formulation of binary IBU-ISG was optimized by monitoring the complex viscosity before gelling *in vitro* release property. The optimized formulation contains 1.0% sodium alginate, 0.5% gellan gum, 0.21% sodium citrate and 0.056% calcium chloride. A single oral dose of IBU-ISG and reference formulation (IBU suspension) were given to each of the 6 healthy Beagle dogs, ibuprofen in plasma at different sampling times was determined by RP-HPLC. The pharmacokinetics parameters in 6 Beagle dogs were calculated. The T_{max} of IBU-ISG and reference formulation were

收稿日期: 2008-03-03.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-20-87331215, E-mail: zhaocs@mail.sysu.edu.cn

(1.8 ± 0.6) and (0.4 ± 0.1) h. The C_{\max} values were (29.2 ± 7.6) and (37.8 ± 2.2) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. The $T_{1/2}$ were (2.3 ± 0.5) and (2.0 ± 0.9) h, and the AUC_{0-t} were (131.0 ± 38.6) and (117.3 ± 23.1) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, respectively. The binary IBU-ISG was successfully prepared.

Key words: gellan gum; sodium alginate; *in situ* gel; ibuprofen; pharmacokinetics

原位凝胶 (*in situ* gel, ISG) 是指高分子材料以溶液或半固体状态给药后,在用药部位对外界刺激产生响应,发生分散状态或构象的转化,成为凝胶状态的制剂。根据 ISG 的形成机制,可分为温度、离子强度和 pH 敏感等类型。ISG 完美融合了液体制剂和固体制剂的优点,具有流动性好,易灌装,易于分剂量,且有良好的控制释药性能。ISG 多用作眼用、注射、鼻用和植入等给药方式^[1~4],也有用于口服给药途径的研究报道^[5~10],以期达到方便患者用药、缓释或提高生物利用度等作用。

ISG 常用凝胶基质有海藻酸钠 (M)、去乙酰结冷胶 (Kel)、木聚糖和果胶等。海藻酸钠是由 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-葡萄糖醛酸残基通过 1,4-糖苷键联接构成的线型多糖类嵌段共聚物。在海藻酸盐的稀水溶液中加入二价或三价金属离子可形成半透明的亲水凝胶。Kel 是一种多糖,由四糖单元重复组成的阴离子凝胶基质,溶解于 90 °C 水中时,呈无序线团状,降低温度则形成逆时针双螺旋连接带,钙离子与羧基群相连的螺旋线结合成胶状。Miyazaki 等^[5~8]分别研究了西米替丁、扑热息痛和胆茶碱的海藻酸钠 ISG 及去乙酰结冷胶 ISG,为口服 ISG 的研究提供了参考。本文将 M 与 Kel 联合使用以期达到最佳的成胶性能,并根据其胶凝机制考察影响胶凝因素并筛选最佳处方,该研究目前尚未见报道。本文以布洛芬 (ibuprofen, IBU) 为模型药物对 ISG 进行了研究,并考察了 IBU-ISG 在 Beagle 犬体内的药代动力学。

材料与方法

仪器 高效液相色谱仪 (L-2450 DAD 检测器, L-2130 泵, L-2300 柱温箱, L-2200 自动进样器, 日本 HITACHI 公司); 高级旋转流变仪 (TAARES/RFS, 美国 TA 公司)。

药品与试剂 布洛芬 (IBU, 山东新华制药厂, 批号: 050322); 美林 (布洛芬混悬液, 上海强生制药有限公司, 批号: 070301059); 去乙酰结冷胶 (Kelcogel, Kel, 美国 Cpkelco, 批号: 7C9265A); 海藻酸钠 (Manugel GHB, M, 美国 ISP 公司, 批号: 440219); 甲醇 (江苏汉邦科技有限公司, 色谱纯);

乙腈 (Sigma, 色谱纯); 超纯水 (美国 Millipore, ELIX5 + MILLI-Q/B A10, 电阻率: $18.2 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$)。其余试剂均为国产分析纯。

动物 Beagle 犬 6 只 (高要市康达实验动物科技有限公司, 实验动物合格证号: 0000403), 雌雄各半, 年龄: 12 月, 体重 (12.87 ± 0.53) kg。动物实验在中山大学实验动物中心完成 (许可证号: SYXK (粤)2007-0081)。

样品的制备 取适量 Kel 加至超纯水中, 90 °C 恒温搅匀, 冷却至室温得样品 A; 样品 A 在冷却前加入氯化钙溶液或枸橼酸钠, 搅匀并冷却至室温分别制得样品 B 或 C。取适量 M 加至超纯水中, 50 °C 恒温搅匀, 冷却至室温得样品 D; 样品 D 在冷却前加入氯化钙溶液或枸橼酸钠, 搅匀并冷却至室温分别制得样品 E 或 F。当样品 A 冷却到 50 °C 时, 加入适量 M, 恒温搅匀加入枸橼酸钠, 搅匀加入氯化钙溶液, 搅匀并冷却至室温即得样品 G。将 IBU 与适量 Tween 80 溶液 (2.5%, *v/v*) 研磨均匀, 加到样品 G 中, 再加入 0.1% 尼泊金甲酯, 搅匀即得 IBU-ISG。

复合黏度值的测定 采用高级旋转流变仪 (TAARES/RFS), 以平行板方式对样品进行流变性考察。为使有关动态实验在保证线性响应的前提下进行, 测定时先考察不同应变 (strain) 条件下储能模量 (G')、损耗模量 (G'') 和复合黏度值 (η^*) 的变化情况, 以确定适宜的应变值, 其中 η^* 值为反映 G' 与 G'' 的综合黏度值。本文采用 η^* 值评价样品成胶前的黏度及成胶后的凝胶强度。在 strain 为 1%、频率为 10 Hz 的测定条件下, 对样品进行动态时间 (25 °C) 扫描或动态温度 (25 ~ 40 °C) 扫描, 测定 η^* 值。

IBU-ISG 体外释放度测定 依照中国药典 (2005 版, 二部) 附录 XC 第一法装置, 取 IBU-ISG 5 mL (IBU 50 mg) 置于转篮中, 以 pH 1.0 的盐酸溶液 900 mL 为释放介质, 转速 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 依法操作, 经 120 min 时以 pH 6.0 的磷酸盐缓冲液 (取磷酸二氢钾 68.05 g, 加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠 56 mL, 用水稀释至 10 L, 摇匀, pH 值 (6.0 ± 0.05)) 900 mL 为释放介质, 转速不变, 分别于 0.5、1、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、6、8 和

10 h 取样 5 mL, 同时补加相应的等量同温介质, 样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液测定 IBU 含量, 计算药物累积释放百分率。

IBU-ISC 处方筛选 ① 单因素考察: 分别制备不同浓度的样品 A、B、C 以考察 Kel 的性质, 制备样品 D、E、F 考察 M 的性质, 制备样品 G 考察枸橼酸钠的络合能力, 从而确定辅料的用量范围。② 正交设计: 在单因素考察的基础上, 以 IBU-ISC 的 η^* 值和体外释放度为评价指标, 采用正交设计 ($L_9(3^4)$) 优化制剂处方。

优化处方的性质考察 释放度考察: 分别考察释放介质、转速、处方等对 IBU 释放的影响。成胶性能考察: 将 IBU-ISC 置于自制的模具中, 分别在 pH 1.0、pH 2.0 和 pH 3.0 盐酸溶液中透析, 于 2 h 后将胶(直径约 25 mm、厚度约 2 mm) 取出, 测定 η^* 。

IBU 体外分析方法 ① HPLC 色谱条件: 色谱柱: Dikma C_{18} (4.6 mm \times 20 mm, 5 μm); 流动相: 0.02 mol \cdot L⁻¹ 磷酸二氢钾缓冲液 (pH 3.5)-甲醇 (15:85); 柱温: (40 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$; 检测波长: 220 nm; 流速: 1 mL \cdot min⁻¹; 进样量: 20 μL 。② 标准曲线的绘制: 精密量取贮备液适量, 用流动相分别稀释成浓度为 99.80、49.90、24.95、9.98、0.998 和 0.0998 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液, 注入液相色谱仪, 以峰面积 (A) 对浓度 (C) 进行线性回归。③ 精密密度及回收率考察: 分别配制低、中、高 3 个质量浓度 (0.998、49.90、99.80 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的 IBU 样品 6 样本, 计算日内相对标准偏差; 样品每天测定 1 次, 连续测定 6 d, 计算日间相对标准偏差。④ 方法学考察结果均符合要求: IBU 在 0.0998 ~ 99.8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内呈良好线性关系 ($A = 151\ 637C + 78\ 367$, $r = 0.999\ 8$)。低、中、高浓度样品日内 RSD 分别为 0.53%、0.25% 和 0.55%, 日间 RSD 分别为 0.45%、0.31% 和 0.60%; 回收率分别为 100.1%、100.2% 和 99.9%。

IBU-ISC 在 Beagle 犬体内的药代动力学研究

① 色谱条件: 流动相为 0.02 mol \cdot L⁻¹ 磷酸二氢钾缓冲液 (pH 3.5)-甲醇 (28:72), 其余同“IBU 体外分析方法”项下。② 血浆样品处理: 精密移取血浆样品 100 μL 置 1.5 mL 离心管中, 加乙腈 50 μL , 涡旋 1 min, 加入吡啶美辛乙腈液 (8.52 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 200 μL 作为内标物, 涡旋 3 min, 16 000 r \cdot min⁻¹ 离心 10 min。③ 方法学考察结果符合生物样品分析规范的有关要求: IBU 在 0.4983 ~ 49.83 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内 IBU 峰面积与内标峰面积的比值 Y 与浓度 C 呈

良好线性关系 ($Y = 0.077\ 9C + 0.050\ 3$, $r = 0.999\ 1$), 低、中、高浓度样品日内 RSD 分别为 7.38%、3.44% 和 2.15%, 日间 RSD 分别为 8.05%、3.50% 和 2.05%, 回收率分别为 91.19%、98.38% 和 98.55%。④ 给药方案与血样采集: 6 只 Beagle 犬以自身对照, 按随机交叉试验设计。给药前禁食 24 h, 自由饮水, 分别灌服 IBU-ISC (IBU 100 mg) 和参比制剂 (美林混悬液, 100 mg), 洗脱期为 7 d。分别于给药前、给药后 5、15、30 和 45 min, 1、1.5、2、3、4、6、8 和 10 h 由前肢静脉取血 2 mL, 置经肝素处理的离心管中, 静置 10 min, 16 000 r \cdot min⁻¹ 离心 5 min, 分离血浆, 于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 下保存, 待分析。⑤ 数据处理: 其中达峰浓度 (C_{max}) 和达峰时间 (T_{max}) 为实测值, 以半对数作图法由消除相末端点计算消除速率常数 (K_e) 和 $T_{1/2}$, 采用梯形法计算 AUC, 统计矩法计算 MRT。对 C_{max} 和 AUC 的对数值进行双单侧 t 检验, 对 MRT 和 T_{max} 进行秩和检验。

结果

1 单因素考察

1.1 Kel 性质 不同浓度 Kel 溶液的 η^* 值随温度的变化见图 1, 表明各浓度的 Kel 溶液黏度均随温度的升高而降低; 随浓度的增加其黏度急剧升高。室温下 Kel 浓度至 1% 时黏度已达 10 Pa \cdot S, 1.25% 时已胶凝。因此, 为便于制剂的实际生产和制备, 确定 Kel 的浓度为 0.25% ~ 0.75%。

Kel 溶液在不同浓度氯化钙溶液中成胶的性能 (图 2) 显示, 在一定的 Ca^{2+} 浓度范围内, η^* 值随 Ca^{2+} 浓度的增加而增加, 当 Ca^{2+} 达一定浓度后, 增加 Ca^{2+} 的浓度并不能进一步提高凝胶的 η^* 值; 在相同的 Ca^{2+} 浓度下, η^* 值随 Kel 浓度的增大而增大, 说明 Kel 成胶的性能与 Ca^{2+} 浓度存在最佳配

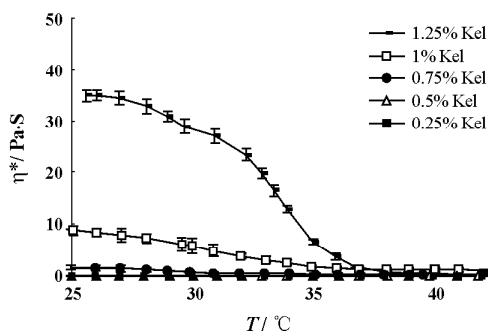


Figure 1 Complex viscosity of sample A with different concentrations of Kelcogel (Kel) as a function of temperature (1% strain and 10 Hz frequency)

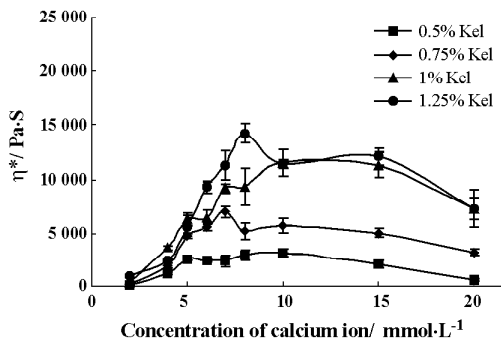


Figure 2 Complex viscosity of sample B with different concentrations of Kel as a function of concentration of calcium ion at 25 °C (1% strain and 10 Hz frequency)

比,根据所选 Kel 溶液的浓度,确定 Ca^{2+} 浓度为 5 ~ 10 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

Kel 溶液(0.75%)中加入一定量的枸橼酸钠后,溶液的 η^* 值均显著降低(图 3),但枸橼酸钠在 4 ~ 20 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 内,溶液的 η^* 值随枸橼酸钠浓度的增大而增大,根据实验结果,确定枸橼酸钠的用量为 5 ~ 20 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

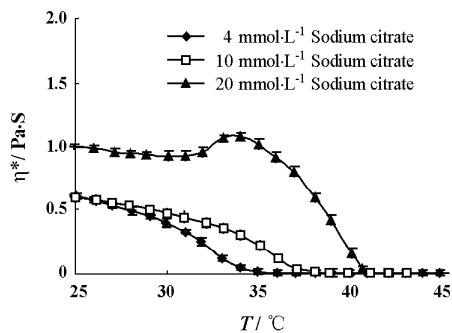


Figure 3 Complex viscosity of sample C (0.75% Kel) with different concentrations of sodium citrate as a function of temperature (1% strain and 10 Hz frequency)

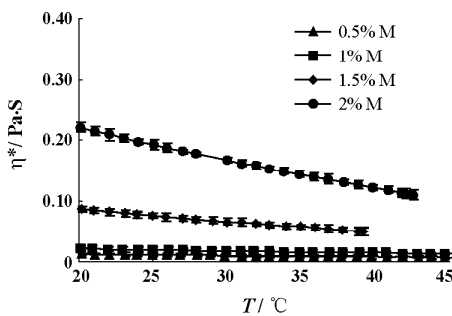


Figure 4 Complex viscosity of sample D with different concentrations of Manugel (M) as a function of temperature (1% strain and 10 Hz frequency)

1.2 M 性质 不同浓度 M 溶液的 η^* 随温度的变化趋势(图 4)表明,M 溶液的黏度随浓度的升高而增大;低浓度(0.5% 或 1%)时 M 溶液的黏度几乎不受温度影响,浓度达 1.5% 以上时随温度的升高有所降低,但与 Kel 溶液相比, η^* 值降低的幅度较小,结合 Kel 实验用量,确定 M 的浓度为 0.5% ~ 1.5%。

M 溶液在不同浓度氯化钙溶液中的 η^* 测定结果(图 5)显示,凝胶的 η^* 值随着 Ca^{2+} 浓度的增加先增大后减小,各浓度 M 液的最大 η^* 值随 M 浓度的增大而增大。只有 M 与 Ca^{2+} 的摩尔比达一定值时 η^* 才急剧增加,产生最大 η^* 值所需的 Ca^{2+} 浓度即为处方所需 Ca^{2+} 的基本浓度。0.2%、0.3% 和 0.4% M 溶液的所需 Ca^{2+} 的基本浓度分别为 3、5 和 6 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。由此推测,0.5%、1%、1.5% 和 2% M 溶液所需 Ca^{2+} 的基本浓度约为 7.5 ~ 30 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。枸橼酸钠对 1% M 溶液的 η^* 影响较小(图 6)。

1.3 枸橼酸钠络合能力 对于固定组成的溶液(含 1% M、0.5% Kel、枸橼酸钠分别为 5、7.5 和

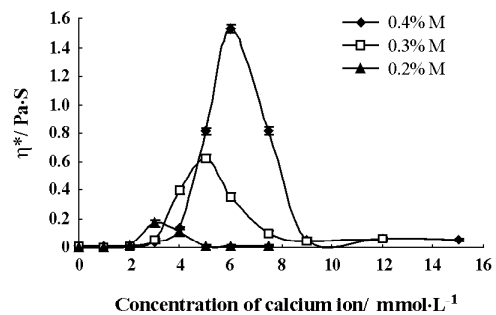


Figure 5 Complex viscosity of sample E with different concentrations of M as a function of concentration of calcium ion at 25 °C (1% strain and 10 Hz frequency)

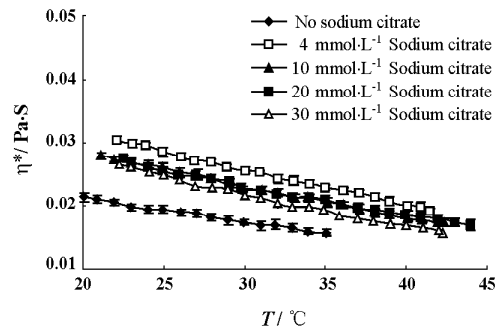


Figure 6 Complex viscosity of sample F (1% M) with different concentrations of sodium citrate as a function of temperature (1% strain and 10 Hz frequency)

10 mmol · L⁻¹), 当加入的 Ca²⁺ 浓度小于枸橼酸钠用量(浓度)时, Ca²⁺ 浓度的变化对溶液的 η* 值几乎无影响, 当 Ca²⁺ 浓度大于枸橼酸钠的浓度时, 随 Ca²⁺ 浓度的增加, η* 急剧增加。此时, η* 值剧增时的转折点所对应的两者浓度比约为 1:1, 表明此时枸橼酸钠的络合能力已接近饱和(图 7)。因此, 处方中 Ca²⁺ 与枸橼酸钠的浓度比应小于 1, 从而降低制剂用药前的黏性。

2 正交设计试验

根据单因素考察试验结果, 选用 L₉(3⁴) 正交表对方进行优化(表 1), 其中 A 为 Kel(% , w/v)、B 为 M(% , w/v)、C 为氯化钙(1 mmol · L⁻¹)、D 为氯化钙与枸橼酸钠的摩尔比、Y₁ 为制剂成胶前的 η* 值、Y₂ 为 IBU 体外释放情况(评分标准为: 0~2 h 释放量为 0%~5%、5%~10%、10%~15%、15%~20% 或 20%~100% 时分别为 1、1.5、2、2.5 和 3 分; 2~3 h 释放量为 35%~50%、50%~55%、55%~60%、60%~65%、65%~100% 或 0%~35% 时分别为 0.5、1、1.5、2 和 2.5 分; 6 h 累积释放量为 80%~100%、70%~80%、60%~70%、50%~60% 或 0%~50% 时分别为 0.5、1、1.5、2 和 2.5 分, 三者相加即为 Y₂ 评分)、Y 为综合评分, Y = 0.3Y₁ + 0.7Y₂。Y₁ 是保证制剂成胶前的流动性, Y₁ 值越小越有利于制剂的制备和使用; Y₂

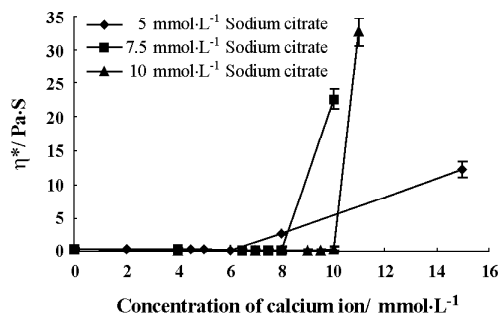


Figure 7 Complex viscosity of sample G (0.5% Kel and 1% M) with different concentrations of sodium citrate as a function of concentration of calcium ion at 25 °C (1% strain and 10 Hz frequency)

为制剂的释药情况, 也反映制剂成胶后的强度。因此, Y₂ 既可以评价成胶能力又可评价释药度。结合 Y₁ 标准, Y₂ 分值越低越好, 则综合评价指标 Y 分值越小, 处方越优。对正交设计实验结果进行分析: 针对指标 Y₁, 各因素影响的大小顺序依次为 A > D > C > B, 最优组合为 A₁B₂C₁D₃; 针对指标 Y₂, A > C > B > D, 最优组合为 A₂B₂C₁D₃; 综合评价指标 Y, A > D > C > B, 最优组合为 A₂B₂C₁D₃。综上分析, 最佳组合为 A₂B₂C₁D₃, 即 IBU-ISG 的最佳处方为: 0.5% Kel、1% M、5 mmol · L⁻¹氯化钙(0.056%)、7 mmol · L⁻¹枸橼酸钠(0.21%)。

Table 1 Orthogonal design L₉(3⁴)

No.	A	B	C	D	Y ₁ (Pa · S)	Y ₂	Y
1	1(0.25)	1(0.5)	1(5)	1(1:1)	1.94	6	4.78
2	1(0.25)	2(1)	2(7.5)	2(1:1.2)	2.94	6	5.08
3	1(0.25)	3(1.5)	3(10)	3(1:1.4)	2.46	5	4.24
4	2(0.5)	1(0.5)	2(7.5)	3(1:1.4)	4.95	4	4.29
5	2(0.5)	2(1)	3(10)	1(1:1)	15.81	3	6.84
6	2(0.5)	3(1.5)	1(5)	2(1:1.2)	5.16	2	2.95
7	3(0.75)	1(0.5)	3(10)	2(1:1.2)	45.88	6	17.96
8	3(0.75)	2(1)	1(5)	3(1:1.4)	11.71	3	5.61
9	3(0.75)	3(1.5)	2(7.5)	1(1:1)	55.21	6	20.76
I _j (Y ₁)	7.34	52.77	18.81	72.96			
II _j (Y ₁)	25.92	30.46	63.10	53.98			
III _j (Y ₁)	112.80	62.83	64.15	19.12			
R _j (Y ₁)	105.46	32.37	45.34	53.84			
I _j (Y ₂)	17.00	16.00	11.00	15.00			
II _j (Y ₂)	9.00	12.00	16.00	14.00			
III _j (Y ₂)	15.00	13.00	14.00	12.00			
R _j (Y ₂)	6.00	4.00	5.00	3.00			
I _j (Y)	14.10	27.03	13.34	32.39			
II _j (Y)	14.08	17.54	30.13	25.99			
III _j (Y)	44.34	27.95	29.05	14.14			
R _j (Y)	30.26	9.49	16.79	18.25			

3 优化处方性质

体外释放结果(图 8)表明,优化的 IBU-ISG 于 pH 1.0 盐酸溶液介质中的释药速率明显低于 IBU 混悬液,于 pH 6.0 PBS 介质中,IBU 混悬液于 30 min 内释放完全,而 IBU-ISG 则可保持 6 h 缓慢释放至完全。在酸性介质中,IBU-ISG 的释药速率随介质 pH 的增加而增加(图 9),主要是由于 IBU-ISG 在不同 pH 条件所成胶的性能决定。IBU-ISG 在 pH 1.0、2.0 和 3.0 的盐酸溶液中所成胶的 η^* 值分别为 (388.44 ± 38.00) 、 (274.41 ± 22.68) 、 $(258.29 \pm 21.01) \text{ Pa} \cdot \text{S}$ 。说明介质 pH 值越低成胶性越好,则药物释放越慢。

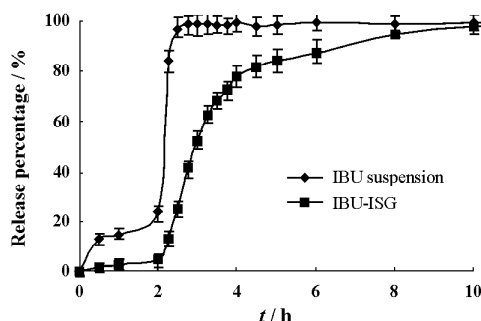


Figure 8 Cumulative release of ibuprofen (IBU) as a function of time from *in situ* gel systems for the oral delivery of ibuprofen (IBU-ISC) and IBU suspension at pH 1.0 for a period of 2 h and subsequently at pH 6.0 ($n=6$)

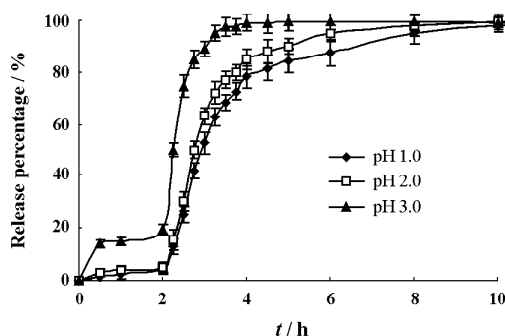


Figure 9 Cumulative release of IBU as a function of time from IBU-ISC at pH 1.0, pH 2.0 and pH 3.0 for a period of 2 h and subsequently at pH 6.0 ($n=6$)

4 IBU-ISG 在 Beagle 犬体内的药代动力学

Beagle 犬口服 IBU-ISG 与参比制剂的血药浓度-时间曲线见图 10,主要药代动力学参数见表 2。结果表明,与参比制剂相比,IBU-ISG 显著推迟了药物达峰时间($P < 0.05$),降低了峰浓度($P <$

0.05),同时 IBU 体内平均滞留时间 MRT($P < 0.05$)延长,且两制剂的 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 无显著性差异($P > 0.05$),说明制备的 IBU-ISG 具有一定的缓释效果,且与参比制剂在体内的吸收程度基本一致。IBU-ISG 在不同时间体内吸收分数(F_a)与相应时间体外累积释放百分量(Q)具有较好的相关性: $F_a = 0.8905Q + 3.903$ ($r=0.9922$)。

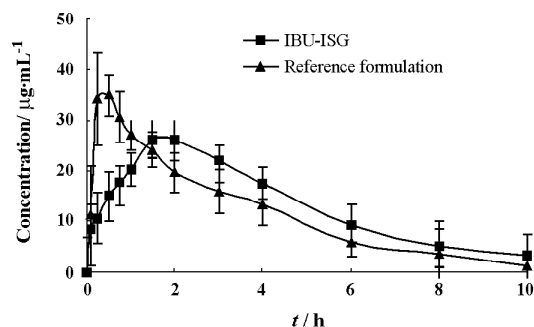


Figure 10 Mean plasma concentration-time curve of ibuprofen in dogs after a single oral administration of IBU-ISC and reference formulation ($n=6$)

Table 2 Pharmacokinetics parameters of ibuprofen after a single oral administration of IBU-ISC and reference formulation to Beagle dogs ($n=6$)

Parameter	IBU-ISC	Reference formulation
$C_{\max}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	$29.2 \pm 7.6^*$	37.8 ± 2.2
T_{\max}/h	$1.8 \pm 0.6^*$	0.4 ± 0.1
$T_{1/2}/\text{h}$	2.3 ± 0.5	2.0 ± 0.9
K_e/h^{-1}	0.31 ± 0.06	0.40 ± 0.16
MRT/h	$4.3 \pm 0.8^*$	3.3 ± 1.0
$\text{AUC}_{0-t}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	131.0 ± 38.6	117.3 ± 23.1
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$	143.2 ± 41.6	125.7 ± 29.5

* $P < 0.05$ vs reference formulation

讨论

本文采用 Kel 和 M 设计并制备了二元型 IBU-ISG。Kel 与 M 均为离子敏感型凝胶,在制剂中加入氯化钙和枸橼酸钠,由于钙离子被络合,此时和凝胶基质不发生物理交联,因而制剂具有较好的流动性。当遇低 pH 环境时,钙离子由络合形式转变为游离形式,使 Kel 与 M 分别发生交联,宏观上即发生胶凝。单独用 M 制备的 ISG,在低 pH 条件下,成胶不及 Kel 迅速;而单独用 Kel,成胶的强度不及 M。因此,将两者联合使用制备二元型凝胶体系,溶液的胶凝速度和凝胶强度均可保持最佳。

ISG 用药前后黏度发生显著改变,采用旋转黏度计或普通流变仪很难测定其胶凝前后的变化。本

文采用高级旋转流变仪(TAARES/RFS)不同模式考察样品的流变性,所得 η^* 值可准确反映样品成胶前的黏度及成胶后的凝胶强度。以此为评价指标之一,根据聚合材料的胶凝机制考察影响胶凝因素并筛选最佳处方,对于类似剂型的流变学研究可以借鉴。

Kel 对 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 敏感, Na^+ 、 K^+ 也能使其成胶,但敏感度及成胶强度不及 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 。处方中若增加 Ca^{2+} 的用量,枸橼酸钠的用量必然随之增加,虽然 Ca^{2+} 以络合形式存在,但游离 Na^+ 用量的增加也同样会导致胶凝,因此, Ca^{2+} 与枸橼酸钠的用量应控制在一定范围内才能保证制剂的流动性,便于制剂的分装和服用。

在考察 M 液在不同浓度氯化钙溶液中的成胶性能时,采用的是低浓度的 M 液(0.2%、0.3%、0.4%),若是将氯化钙溶液滴入高浓度的 M 液($\geq 0.5\%$)中,溶液则会瞬间在局部胶凝,即使高速搅拌下仍不能将其分散均匀,无法制得适于测定的样品。当钙离子增大到一定浓度时,也会有局部胶凝的问题,因实际操作困难所限,采用低浓度 M 液考察其胶凝的性质,仍具有一定的参考性。本文采用由低浓度的实验结果推测高浓度结果的方式:理论上 M 成胶所需的钙离子浓度与 M 的浓度成正比,而 M 属高分子电解质,其溶液的浓度会影响溶液的电离度。低浓度时,电离度大,大分子链上电荷密度增大,链段间的斥力增加,黏度也随之增加;高浓度时则黏度下降,测得的结果非线性也说明此点。钙离子浓度越大,成胶性越强,但若制剂中所加钙离子浓度太大时,影响制剂成胶前的流动性。因此,推测出范围值,具体用量尚需处方优化实验确定。

释放度考察实验中,将篮体底部置于释放介质中,用注射器将制剂注入篮中后迅速浸入释放介质,与酸性介质接触的胶液会迅速胶凝。将篮体装于篮轴进行释放度测定。IBU-ISG 于前 2 h 的释放介质为 pH 1.0 盐酸液,IBU 是难溶性弱酸类药,该条件下 IBU 处于分子形式,虽其不符合漏槽条件,但该酸性环境是保证 IBU-ISG 胶凝的前提。此外,胃的生理状态对药物在体内的释放会有一定的影响,空腹时胃液的 pH 值为 0.9~1.5,饮水或进食后 pH 可增至 3;胃排空速率也会受胃内容物的理化性质、黏度和渗透压等因素的影响。因此,ISG 制剂宜空腹服用。此外,胃肠道内也存在内源性的离子,内源性离子尤其是钙离子的存在会增加制剂的凝胶强度,

有利于制剂在体内的胶凝。

ISG 的设计目的是使药物易于服用、延长作用时间。体外释放结果表明 IBU-ISG 释药缓慢;Beagle 犬药代动力学实验结果显示,与参比制剂相比,IBU-ISG 推迟了药物达峰时间、降低了峰浓度、体内平均滞留时间(MRT)延长,且吸收程度等效,说明 IBU-ISG 在胃内形成凝胶,降低了胃刺激性,使体内 IBU 血药浓度更平稳,起到了一定的体内缓释效果。由于处方中模型药 IBU 剂量较大,在一定程度上影响了凝胶的强度和对药物释放的控制作用,若将 ISG 用于小剂量药物,其缓释效果可能会更佳。本文对 IBU-ISG 的设计和优化可为此类剂型的研究提供一定的参考。

References

- [1] Wei G, Lu WY, Zheng JM. Diffusion behaviors of drugs in thermosensitive *in situ* gels [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2004, 39:232-235.
- [2] Li XY, Zhu ZJ, Cheng AY. Characteristics of poloxamer thermosensitive *in situ* gel of dexamethasone sodium phosphate [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2008, 43:208-213.
- [3] Tao T, Zhao Y, Yue P, et al. Preparation of huperzine A nasal *in situ* gel and evaluation of its brain targeting following intranasal administration [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2006, 41:1104-1110.
- [4] Miyazaki S, Suzuki N, Kawasaki N, et al. *In situ* gelling xyloglucan formulations for sustained release ocular delivery of pilocarpine hydrochloride [J]. Int J Pharm, 2001, 229:29-36.
- [5] Miyazaki S, Aoyama H, Kawasaki N, et al. *In situ*-gelling gellan formulations as vehicles for oral drug delivery [J]. J Control Release, 1999, 60:287-295.
- [6] Miyazaki S, Kawasaki N, Kubo W, et al. Comparison of *in situ* gelling formulations for the oral delivery of cimetidine [J]. Int J Pharm, 2001, 220:161-168.
- [7] Kubo W, Miyazaki S, Attwood D. Oral sustained delivery of paracetamol from *in situ*-gelling gellan and sodium alginate formulations [J]. Int J Pharm, 2003, 220:55-64.
- [8] Miyazaki S, Kubo W, Attwood D. Oral sustained delivery of theophylline using *in situ*-gelling of sodium alginate [J]. J Control Release, 2000, 67:275-280.
- [9] Kubo W, Miyazaki S, Dairaku M, et al. Oral sustained delivery of ambroxol from *in situ*-gelling pectin formulations [J]. Int J Pharm, 2004, 271:233-240.
- [10] Itoh K, Kubo W, Fujiwara M, et al. The influence of variation of gastric pH on the gelation and release characteristics of *in situ* gelling pectin formulations [J]. Int J Pharm, 2006, 312:37-42.