

赖氨酸布洛芬缓释液体栓的制备及体内外评价

韩竹俊^{1*}, 张学娟², 程锦^{3#}(1.东台市人民医院药学科, 江苏东台 224200; 2.东台市人民医院手术室, 江苏东台 224200; 3.盐城卫生职业技术学院药学院, 江苏盐城 224000)

中图分类号 R944;R971^{·1} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1389-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.25

摘要 目的:制备赖氨酸布洛芬缓释液体栓剂,并进行体内外评价。方法:以泊洛沙姆溶液为主要基质、卡波姆为生物黏附剂、月桂氮酮为渗透剂,制备赖氨酸布洛芬缓释液体栓剂。以胶凝温度、凝胶强度、生物黏附力及体外释放度为指标筛选泊洛沙姆407(P407)-泊洛沙姆188(P188)比例和卡波姆的含量,比较所制液体栓剂与普通固体栓剂经直肠给药后在Beagle犬体内的药-时曲线和药动学参数。结果:处方中P407-P188比例为1:1.2时缓释液体栓剂的胶凝温度为30.4~38.1℃,最接近直肠温度;卡波姆含量为0.8%时缓释液体栓剂的体外释放符合零级方程,相关性最好($R^2=0.996$)。普通固体栓的 t_{max} 为3.206 h,随后血药浓度下降明显,缓释时间不超过12 h, $AUC_{0-\infty}$ 为501.826 mg·h/L;缓释液体栓剂的 t_{max} 为8.814 h,随后血药浓度下降,缓释时间超过24 h, $AUC_{0-\infty}$ 为715.489 mg·h/L。结论:成功制得赖氨酸布洛芬缓释液体栓剂,与普通固体栓剂比较其缓控释效果更佳、体内外相关性良好。

关键词 赖氨酸布洛芬;缓释液体栓;释放度;药动学

Preparation of Ibuprofen Lysine Sustained-release Liquid Suppository and Its Evaluation *in vivo* and *in vitro*

HAN Zhujun¹, ZHANG Xuejuan², CHENG Jin³(1.Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Dongtai City, Jiangsu Dongtai 224200, China; 2.Operating Room, People's Hospital of Dongtai City, Jiangsu Dongtai 224200, China; 3.School of Pharmacy, Yancheng Vocational Institute of Health Sciences, Jiangsu Yancheng 224000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Ibuprofen lysine sustained-release liquid suppository, and conduct the evaluation *in vivo* and *in vitro*. METHODS: Ibuprofen lysine sustained-release liquid suppository was prepared by using Poloxamer solution as main matrix, carbomer as bioadhesive agent, laurocapram as penetrant. The ratios of poloxamer 407 (P407)-poloxamer 188 (P188) and carbomer content were screened by using gel temperature, gel intensity, biological adhesion and release rate *in vitro* as indexes, and the concentration-time curves and pharmacokinetic parameters of prepared liquid suppository and common solid suppository after rectal administration in Beagle dogs *in vivo* were compared. RESULTS: When the P407-P188 ratio was 1:1.2, the gel temperature of sustained-release liquid suppository was 30.4-38.1℃, which was the nearest to the rectal temperature; when the content of carbomer was 0.8%, the *in vitro* release of sustained-release liquid suppository was in zero-order model, with favorable correlation ($R^2=0.996$). The t_{max} of common solid suppository was 3.206 h, then plasma concentration decreased significantly, release time did not exceed 12 h, $AUC_{0-\infty}$ was 501.826 mg·h/L; t_{max} of sustained-release liquid suppository was 8.814 h, then plasma concentration decreased, release time exceeded 24 h, $AUC_{0-\infty}$ was 715.489 mg·h/L. CONCLUSIONS: Ibuprofen lysine sustained-release liquid suppository is successfully prepared, which shows better sustained-release effect and excellent correlation *in vivo* and *in vitro* than common solid suppository.

KEYWORDS Ibuprofen lysine; Sustained-release liquid suppository; Release rate; Pharmacokinetics

布洛芬,又名丁苯丙酸,为非甾体类消炎镇痛药,常用于缓解关节炎、发热、中度疼痛等症状^[1-3],因其疗效显著在临床上使用广泛。布洛芬溶解度低,将其制备成赖氨酸盐后体内生物利用度增高,消除速率加快。布洛芬体内半衰期短,若长期大剂量口服给药会刺激胃肠道,对患者的肾功能造成损伤^[4]。

液体栓剂属于原位凝胶,具有适宜的胶凝温度(低于直肠生理温度),胶凝温度以下为液态,进入直肠后,能在体温作用下迅速转化为半固体的黏稠凝胶态,胶凝强度较大,不易从肛门漏出,避免了肝首关效应,提高了

药物的生物利用度^[1]。泊洛沙姆407(P407)和泊洛沙姆188(P188)是制备液体栓的常用基质,添加卡波姆可在降低胶凝温度的同时提高凝胶强度和生物黏附力,使药物达到缓释效果。本研究以不同比例的P407-P188溶液为主要基质,卡波姆为生物黏附剂,月桂氮酮为渗透剂,制备赖氨酸布洛芬缓释液体栓,并进行体内外评价。

1 材料

1.1 仪器

1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);KA-10000 台式离心机(上海化工机械厂);pHS-3B pH 计(上海仪电科学仪器股份有限公司)。

1.2 药品与试剂

赖氨酸布洛芬原料药(山东新华制药厂,批号:150322,纯度:99.5%);P407、P188(江苏海安石油化工

* 副主任药师。研究方向:药物分析。电话:0515-85253855。E-mail: dryhzi@163.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:药物制剂。电话:0515-88588630。E-mail: 469828317@qq.com

厂,批号:140912、150103,纯度:99.5%);小儿布洛芬栓(广东颐生堂生物医药科技有限公司,批号:10930050,规格:每粒50 mg);卡波姆(重庆永华化工集团有限公司,批号:150228,型号:940);月桂氮酮(湖北兴银河化工有限公司,批号:151230);甲醇、乙腈为分析纯,水为超纯水。

1.3 动物

Beagle犬,♂,体质量8~12 kg,由盐城卫生职业技术学院动物实验中心提供,合格证号为00004123。实验前24 h禁食,自由饮水。本实验经我医院伦理委员会批准同意。

2 方法

2.1 赖氨酸布洛芬缓释液体栓的制备

分别称取不同比例P407-P188(处方A:P407 1.5 g、P188 1.5 g;处方B:P407 1.5 g、P188 1.8 g;处方C:P407 1.5 g、P188 2.0 g),加入超纯水搅拌至分散均匀,4℃冰箱放置24 h,使凝胶充分溶胀至澄清,各处方平行5份,共15份;再精密称取卡波姆0.02、0.04、0.06、0.08、0.1 g各3份,平行加至15份混合溶液中;最后分别加入赖氨酸布洛芬原料药0.85 g、月桂氮酮0.1 g,搅拌均匀后加水至10.0 g,4℃冰箱保存。

2.2 凝胶性能

参照文献[5]的方法分别检测“2.1”项下制备的3种处方的赖氨酸布洛芬缓释液体栓的胶凝温度、凝胶强度、生物黏附力。

2.2.1 胶凝温度 将含磁力搅拌转子、温度计的样品置于水浴锅中,搅拌下加热,记录搅拌转子停止转动时的温度,即为胶凝温度。

2.2.2 凝胶强度 采用自制装置,将样品放入自制的圆筒中,插入载重活塞,把活塞下降一定高度的时间作为衡量凝胶强度的标准。

2.2.3 生物黏附力 采用剥离试验,将模型黏膜分别牢固黏附于上、下平板,固定其中一块平板,再将样品置于两块黏膜中间,压紧,90°或180°拉另一块平板,直到凝胶与黏膜完全分离,此时的剥离力即为生物黏附力。

2.3 体外释度

由于直肠蠕动无规律性,与常规溶出仪体系相差较大,因此体外释度测定采用自制体外溶出装置^[6]。将若干个带刻度的直径为3 cm的10 mL玻璃试管固定在自制木板孔道中,从试管底部向上延伸一根玻璃细管取样用,玻璃试管中插入自制的带孔塑料滴管。试管底部浸入37℃恒温水浴锅,将1.5 g样品(卡波姆含量分别为0.6%、0.8%、1.0%的赖氨酸布洛芬缓释液体栓)注入带孔塑料管中,缓慢滴加37℃超纯水2 mL。分别于0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0 h从外侧细管取溶出液10 μL,置于1 mL离心管中,加流动相稀释至刻度,经0.45 μm微孔滤膜过滤后,采用高效液相色谱法测定布洛芬的峰面积,以外标法计算累积释度^[6]。

2.4 体内血药浓度测定

将8只犬随机分为缓释液体栓组和普通固体栓组,

每组4只,缓释液体栓组用注射器吸入缓释液体栓4 g直接注入犬直肠内;普通固体栓组直接将市售小儿布洛芬栓塞入犬直肠内。给药后0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、13.0、24.0 h于犬前腿静脉取血1.5 mL,取血后立即加入1%肝素抗凝,8 000 r/min(离心半径为3.0 cm)离心20 min,分离血浆。取肝素抗凝血浆0.5 mL,置于具塞离心管中,加入0.1 mol/L盐酸0.1 mL,涡旋混匀,用环己烷-异丙醇(9:1)提取3次,每次1.0 mL,涡旋2 min后合并提取液置于30℃下自然吹干。残留物用流动相1.0 mL溶解,经0.45 μm微孔滤膜过滤后,进样测定,绘制药-时曲线,采用3p97软件计算药动学参数。

3 结果

3.1 P407-P188和卡波姆对凝胶性能的影响

结果表明,缓释液体栓中卡波姆含量越高,胶凝温度越低、凝胶强度和生物黏附力越高。当P407-P188比例为15:18时,胶凝温度为30.4~38.1℃,最接近直肠温度(36.3~37.5℃)。因此选择P407-P188比例为15:18。不同比例泊洛沙姆溶液与不同含量卡波姆对缓释液体栓凝胶性能的影响见图1。

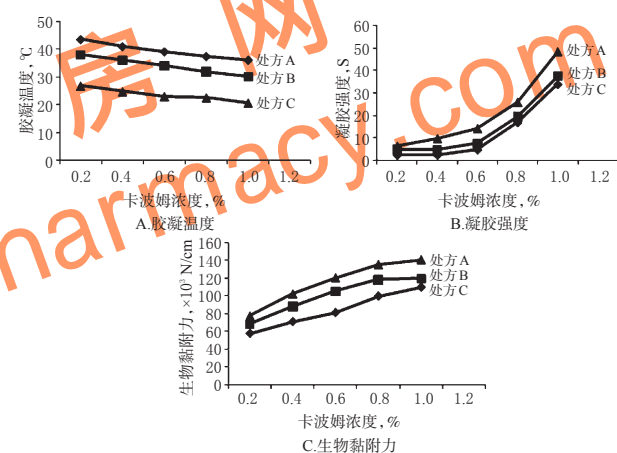


图1 不同比例泊洛沙姆溶液与不同含量卡波姆对缓释液体栓凝胶性能的影响

Fig 1 Effects of poloxamer solution with different ratios and carbomer with different contents on gelling property of sustained-release liquid suppository

3.2 体外累积释度

不同含量卡波姆制备的缓释液体栓的体外释放特征均符合零级方程($R^2 > 0.975$),相关性良好。当卡波姆含量为0.8%时,缓释液体栓3 h时的体外释度近50.0%,7 h的体外释度近98.0%, $R^2 = 0.996$,均符合2015年版《中国药典》(四部)规定的控释制剂标准。不同含量卡波姆所制缓释液体栓的体外释放曲线见图2。

3.3 药动学参数与药-时曲线

普通固体栓在犬体内的 t_{max} 为3.206 h、 c_{max} 为55.770 1 μg/mL,随后血药浓度下降明显,释药时间为8~12 h;缓释液体栓在犬体内的 t_{max} 为8.814 h、 c_{max} 为47.961 2 μg/mL,随后血药浓度下降,释药时间长达24

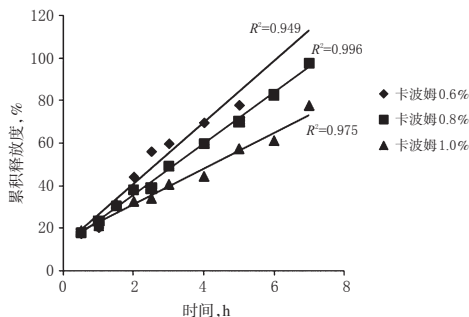


图2 不同含量卡波姆所制缓释液体栓的体外释放曲线
Fig 2 Release profile *in vitro* of sustained-release liquid suppository by carbomer with different contents

h;另外缓释液体栓的平均滞留时间(MRT)为10.93 h,提示其缓释效果较普通固体栓更佳;缓释液体栓的AUC_{0-∞}为715.489 4 mg·h/L,相比普通固体栓增加约42%。普通固体栓剂与缓释液体栓剂在犬体内的药-时曲线见图3,主要药动学参数见表1。

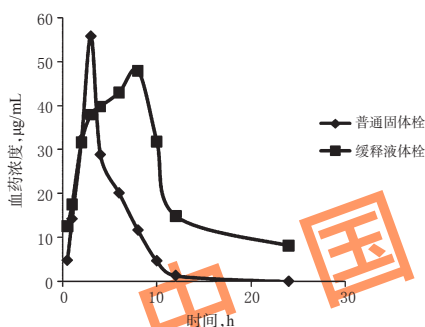


图3 普通固体栓剂与缓释液体栓剂在犬体内的药-时曲线
Fig 3 Concentration-time curves of common solid suppository and sustained-release liquid suppository in Beagle dogs *in vivo*

表1 普通固体栓剂与缓释液体栓剂在Beagle犬体内的药动学参数
Tab 1 Pharmacokinetic parameter of common solid suppository and sustained-release liquid suppository in Beagle dogs *in vivo*

表1 普通固体栓剂与缓释液体栓剂在Beagle犬体内的药动学参数

Tab 1 Pharmacokinetic parameter of common solid suppository and sustained-release liquid suppository in Beagle dogs *in vivo*

药动学参数	普通固体栓	缓释液体栓
K_e, h^{-1}	0.389 6	0.084 9
K_{12}, h^{-1}	0.399 1	0.406 5
$t_{1/2k_e}, h$	1.733 2	1.664 7
$t_{1/2k_{12}}, h$	1.737 2	8.256 2
$c_{max}, \mu g/mL$	55.770 1	47.961 2
t_{max}, h	3.206 2	8.814 0
AUC _{0-∞} , mg·h/L	501.826 4	715.489 4
CL(s), L/(h·kg)	0.008 2	0.004 1
MRT, h	7.569 1	10.930 3

4 讨论

研究表明,卡波姆能降低胶凝温度,增强凝胶强度和生物黏附力^[7-8]。凝胶强度越大,分子间空隙越小,药

物释放越缓慢。但是卡波姆含量过高又会使缓释时间延长(>24 h),不利于药物的释放和血药浓度的提高,甚至导致药物释放不出。本研究表明,卡波姆作为生物黏附剂,含量在0.2%~1.0%时能调节凝胶性能,为0.8%时体外释放度最佳。

本研究中P407用量不变,胶凝温度随着P188比例增大而降低,降低幅度不大,而凝胶强度和生物黏附力随着P188比例增大而增强,与洪春雪、李星等^[9-10]报道一致。生物黏附力的增强可延长药物停留于黏膜的时间,起到缓释作用,但黏附力过大亦会造成黏膜损伤,给患者带来用药痛苦。因此笔者认为P407-P188(1:1.2)最适合制备缓释液体栓。本研究还表明,赖氨酸布洛芬缓释液体栓的体内缓释时限与体外溶出释药时间基本一致,显示良好的内外相关性。普通固体栓的血药浓度3 h后即下降,而赖氨酸布洛芬缓释液体栓的血药浓度在8 h后才缓慢下降,直至24 h血药浓度仍在有效范围。可见,缓释液体栓虽然降低了峰浓度,但是推迟了有效物质的 t_{max} ,延长了MRT,同时降低了清除率,具有更明显的缓释特点。

综上所述,本研究优化的赖氨酸布洛芬缓释液体栓缓控释效果良好,具有较好的应用前景。

参考文献

- [1] 王平,肖昌录,袁训贤.布洛芬缓释片的制备及其体外释放度考察[J].中国药房,2011,22(9):829-831.
- [2] 刘微,徐赫鸣,乔俊亭,等.难溶性药物布洛芬药物树脂复合物的制备及其体外释放研究[J].中国新药杂志,2012,21(2):180-183.
- [3] 杜丽娜,张文明,金义光.布洛芬肠溶微囊的研制[J].医学研究杂志,2011,40(9):58-61.
- [4] 路长飞,马晶,田月洁,等.布洛芬口服制剂致视觉异常不良反应/不良事件64例分析[J].中国药房,2013,24(40):262-263.
- [5] 耿琴,束怡,丁明和,等.吗啡缓控释液体栓的研制及体内外相关性[J].中国新药杂志,2012,21(2):175-179.
- [6] 赵丽,何秀婷,皇甫传青,等.布洛芬缓释胶囊释放度一致性研究[J].药学研究,2013,32(4):223-225.
- [7] Lu C, Liu M, Fu H, *et al.* Novel thermosensitive in situ gel based on poloxamer for uterus delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, doi:10.1016/j.ejps.2015.05.014..
- [8] Karthikeyan K, Durgadevi R, Saravanan K, *et al.* Formulation of bioadhesive carbomer gel incorporating drug-loaded gelatin microspheres for periodontal therapy[J]. *Trop J Pharm Res*, 2012, 11(3):335-343.
- [9] 洪春雪,束怡,曹宇,等.双氯芬酸钠缓释液体栓制备与体内外相关性研究[J].武汉大学学报,2012,58(4):281-285.
- [10] 李星,束怡,丁明和,等.温度敏感型布洛芬缓释液体栓的制备与体内外评价[J].中国医院药学杂志,2011,31(17):1410-1413.

(收稿日期:2016-09-21 修回日期:2016-11-25)

(编辑:邹丽娟)