

消炎痛缓释胶囊的生物利用度研究

李 端 杨香媛 王锦平 王永铭

单 婕** 张红露** 白耀洲* 陶小华* 莫善源*

(上海第一医学院药理学系药理教研室; *上海延安制药厂制剂研究室)

提要 消炎痛普通制剂口服吸收迅速,可出现不必要的高血药浓度,导致不良反应。为此我们对三种消炎痛缓释胶囊(A, B, C)和一种常用片剂(D)作了体外溶出试验和体内生物利用度比较。胶囊制剂由丙烯酸类树脂材料E₃₀D包衣的药物小丸制成,其体外溶出行为显示缓慢释放图象。在8名成年男性交叉实验中,不同胶囊制剂和普通片剂之间的T_{max}, C_{max}和AUC₀₋₁₂,经方差分析无统计学差异,但是在给药后4至12小时的血清浓度-时间曲线,均比普通片剂高而平滑。在第12小时,三种胶囊产生的血清浓度显著高于普通片剂(P<0.1)。根据体外溶出行为和体内生物利用度发现T₀或T_{max}和包衣厚度呈良好线性关系。

关键词 消炎痛;缓释胶囊;包衣;溶出速率;生物利用度

消炎痛(Indomethacin)是常用药物之一^(1,2),并常用作评价非甾体抗炎药物的标准药物。

用消炎痛治疗往往需要长期用药,通常每次25~50 mg,每日3~4次,由于对胃肠道和中枢神经系统的毒副反应发生率高达35~50%,致使10~20%病人不能继续接受治疗^(3~5)。其中枢神经系统的症状与过高的血药浓度有关⁽⁶⁾。Rowe报道用消炎痛微囊microcapsule与普通胶囊相比较,可显著减少胃肠道副作用的发生率和严重性⁽⁷⁾,对中枢神经系统的作用也有明显减少⁽⁷⁾。为避免普通制剂开始时的高血浓度,并试图减少病人服药次数,上海延安制药厂利用丙烯酸类树脂材料E₃₀D,经筛选得到一个合适的包衣处方,以包裹装入胶壳的药物小丸,研制了三种缓释胶囊制剂。本文报道对这三种制剂的体外溶出试验,并应用高效液相色谱法⁽⁸⁾进行人体生物利用度的研究。

材 料

一. 试药

消炎痛缓释胶囊由上海延安制药厂制剂室提供,药物含量均为25 mg/粒。A.批号840222,包衣厚度1.19 mg/cm²;B.批号840223,包衣厚度1.50 mg/cm²;C.批号840224,包衣厚度2.03 mg/cm²。本实验均采用同一批号的药物小丸,同一批号的包衣液,并用相同的工艺条件制成。以单位面积包衣材料(干物质)的重量(mg/cm²)表示厚度。小丸表面计算用公式 $SA = \pi d^2$,SA=表面积,d=小丸直径。D.消炎痛商品片剂,上海医药工业公司药厂生产,25 mg/片,批号830501。

二. 仪器

改良崩解仪,上海延安制药厂自制;751紫外分光光度计,上海分析仪器厂出品。

本文于1984年7月30日收到

** 本院药理专业84届毕业生

高效液相色谱仪 (YSB-2 型平流泵, DZ-I 254 紫外检测器, 254 nm, 不锈钢层析柱 5 mm × 150 mm, 内装固定相 YWG-C₁₈, 10 μm) 由中国科学院上海分院仪器厂出品。

方法和结果

一. 体外溶出试验

按美国药典 20 版 (USP XX) 消炎痛释放度项下规定, 用改良的崩解仪方法对消炎痛缓释胶囊进行体外释放度测定, 其体外释药曲线见图 1。

A. 回归方程: $Y = 20.8 + 33.7x$ ($n = 10$), $r = 0.9102$, $T_{50} = 0.75$ h.

B. 回归方程: $Y = 1.52 + 38.7x$ ($n = 10$), $r = 0.9565$, $T_{50} = 1.56$ h.

C. 回归方程: $Y = -16.4 + 34.1x$ ($n = 14$), $r = 0.9973$, $T_{50} = 3.80$ h.

式中 $x = t^{\frac{1}{2}}$ 。

二. 人体生物利用度研究

1. 实验设计

8 名男性受试者 (年龄 29.9 ± 4.5 岁, 体重 61.7 ± 6.0 kg)。实验前均经肝、肾功能和心电图检查, 证实身体健康, 并在实验前一个月内未用过任何药物。按交叉设计, 在禁食状态, 随机地服用四种制剂, 三种缓释胶囊为试验制剂, 片剂作为对照比较。每人每次口服不同制剂 2 粒 (50 mg), 以 200 ml 温开水送下, 服药后 4 小时方可进食。服药前, 抽取空白血, 服药后不同时间取血。分离血清, 按高效液相色谱法⁽⁸⁾测定消炎痛的血清浓度。每次交叉试验, 间隔一周。

8 名受试者消炎痛平均血清浓度的药—时曲线见图 2。

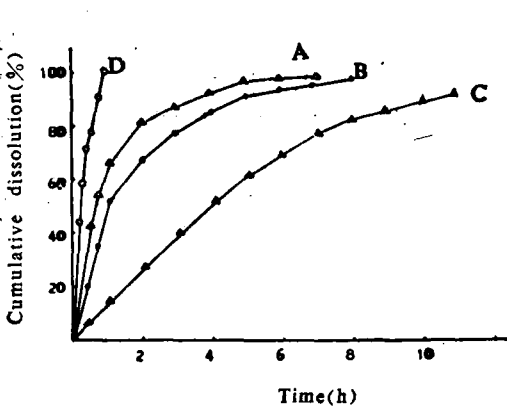


Fig 1. Dissolution curves of different formulation of indomethacin *in vitro*. A, B, C: Three sustained release indomethacin capsules. D: A commercially available tablet

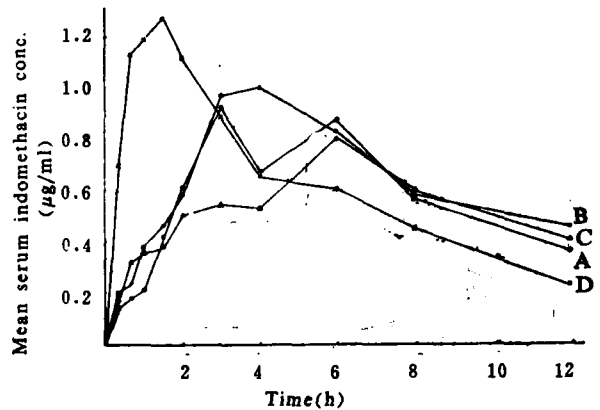


Fig 2. The mean serum concentration—time curves after oral administration of four different formulations (50 mg) respectively in 8 volunteers. A, B, C: Three sustained release indomethacin capsules. D: A commercially available tablet

为了比较不同制剂的生物利用度, 一般提取三项参数即达峰时间 (T_{max})、血药峰浓度 (C_{max}) 以及药—时曲线下面积 (AUC_{0-12h}) 比较, 其计算方法, 取实测血药峰浓度值附近三个数据点拟合抛物曲线, 用求极值法求出 T_{max} , C_{max} , 按梯形面积法, 求其 AUC_{0-12h} 。各个制剂的参数值列于表 1。

上述诸参数, 按拉丁方实验设计进行方差分析, 四种制剂之间虽无显著差别 ($P > 0.05$),

Tab 1. Bioavailability of different dosage forms

Volunteers	A			B			C			D		
	AUC _{0-12h}	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-12h}	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-12h}	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-12h}	C _{max}	T _{max}
A	6.83	1.09	6.11	3.93	0.54	6.00	4.14	0.65	6.78	5.78	1.62	2.98
B	9.50	1.71	3.06	5.64	1.11	3.33	7.86	1.20	2.42	8.59	1.53	1.09
C	8.09	0.96	3.13	7.14	1.12	4.38	4.74	0.95	6.36	6.63	1.18	6.08
D	7.86	1.68	2.86	10.18	1.71	6.83	4.14	0.72	6.64	11.71	1.58	8.04
E	10.24	1.41	5.14	11.13	1.91	3.70	8.81	1.54	3.32	9.34	5.15	0.66
F	5.24	0.82	4.98	8.41	1.69	4.04	7.81	1.16	5.86	5.14	1.37	1.52
G	2.94	0.49	2.55	9.07	1.05	5.86	5.68	0.65	3.50	5.88	2.97	1.44
H	4.87	1.35	6.09	6.91	1.26	3.83	8.00	1.40	6.51	5.87	1.46	2.72
$\bar{X} \pm SD$	6.95 ± 2.13	1.19 ± 0.40	4.24 ± 1.40	7.80 ± 2.22	1.30 ± 0.42	4.75 ± 1.21	6.40 ± 1.80	1.04 ± 0.32	5.17 ± 1.67	7.37 ± 2.14	2.10 ± 1.26	3.07 ± 2.47

但该数据说明三种缓释制剂的 AUC_{0-12h} 与商品片剂基本一致，而高峰浓度较普通片剂为低，达峰时间亦较迟。自给药后第 4 小时至第 12 小时的药一时曲线，三种缓释胶囊比普通片剂高而平滑，而且在第 12 小时，三种缓释胶囊与普通片剂所产生的血药浓度分别作自身对比均有显著差异 (P < 0.1)。

三. 体外释药与人体生物利用度相关性分析

1. 药物小丸包衣厚度与释放度的关系

为了解药物小丸包衣厚度与释放度的关系，除对胶囊 A, B, C 进行体外溶出试验外，并加做一组包衣厚度为 0.89 mg/cm² 小丸制剂 (E) 的溶出试验。结果证明，在其它条件确定下，所有包衣药物小丸的释放行为均符合 Higuchi 释药公式，其释药速率 (K 值) 为 38.80 ± 2.70 ($\bar{X} \pm SD$)。从图 3 可见，包衣厚度 (mg/cm²) 与释药时间 (T₅₀) 之间具有良好的线性关系 (r = 0.9971)。

2. 体外释药与人体生物利用度的关系

根据人体生物利用度研究提取的三个参数，发现达峰时间 T_{max} 与体外溶出试验的 T₅₀ 以及 T_{max} 与包衣厚度之间均呈良好的线性关系 (见图 4, 5)。其回归方程，前者 Y = -3.33 + 0.75 x, r = 0.9944 (P < 0.1)，后者 Y = -0.98 + 0.25 x, r = 0.9921 (P < 0.1)。

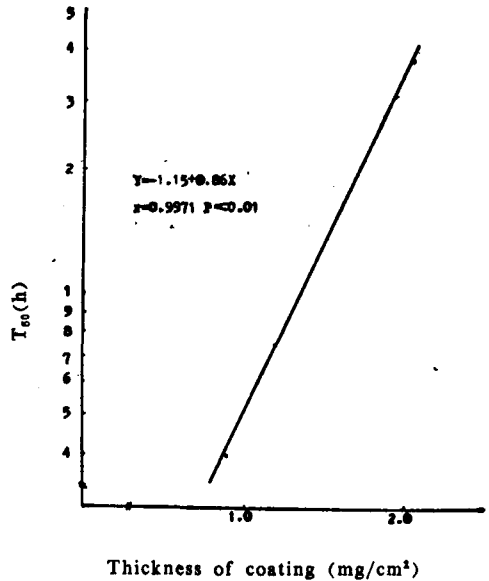


Fig 3. The linear relationship between thickness of coating (mg/cm²) and T₅₀

讨 论

1. 通过薄膜包衣层控制药物的释放速率，薄膜包衣处方的选择是一个关键问题。我们在大量预试验的基础上，利用正交设计，选择一个最合适包衣处方，用相同工艺条件包衣，再将包衣后的药物小丸装入胶囊中作体内试验用。由于“药物小丸包衣”，释药表面积大，在胃肠分布广，释药亦较均匀，加之采用的包衣材料在消化道中不溶解，通过消化道时可逐步释药，因此体外释药累积百分率和体内生物利用度结果一致。应用这种小丸包衣缓释胶囊，

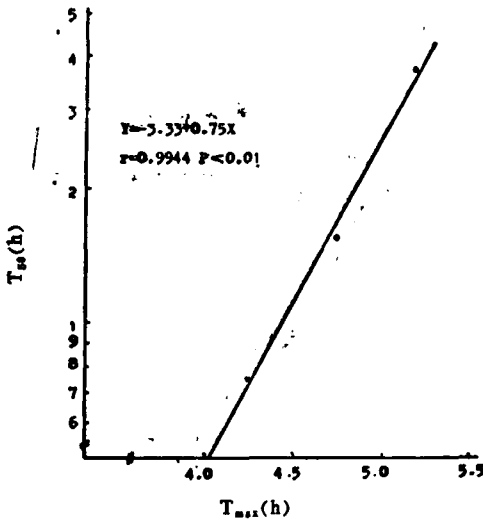


Fig 4. The linear relationship between T_{max} and T_{50}

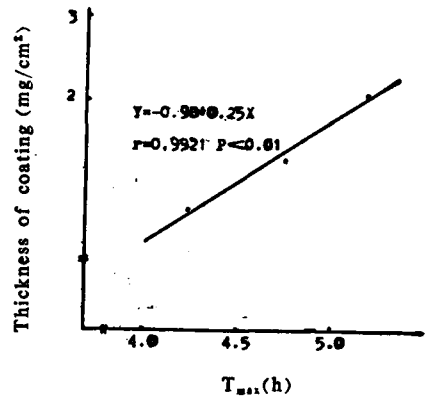


Fig 5. The linear relationship between T_{max} and thickness of coating (mg/cm^2)

可避免固体药物和胃肠道粘膜壁的直接接触，从而减少对胃肠道的副作用。

2. 消炎痛缓释试验胶囊，实验结果表明属于骨架型体系，其缓释行为可能是由于药物为非水溶性的，它首先扩散于包衣膜材料中，再扩散至膜—介质的界面，通过界面层，继而向总体介质转移。

3. 通过体外溶出和体内研究，尽管在体外，三种缓释胶囊与普通片剂的溶出速率有显著差异，但在体内试验中未见有显著差异。不同制剂按 $AUC_{0\sim 12h}$ 相比较吸收的药量基本相同，但在服药 4 小时后，三种缓释胶囊比普通片剂的血清浓度曲线要高而平滑。尤其在第 12 小时仍有较高的血浓度，从而表明三种缓释制剂有延效的特点。

4. 根据体外释药 T_{50} 和体内释药 T_{max} 与包衣厚度的关系，提示我们可以通过改变包衣厚度，人为地控制释药速率和达峰时间，并根据服药后的血药浓度实际情况，设计出更为合适的缓释胶囊。

致谢 上海延安制药厂药理室丁培、郑会贤、孙四明、周伟敏等同志参加部分技术工作

参 考 文 献

1. Helleberg L. Clinical pharmacokinetics of indomethacin. *Clin Pharmacokin* 1981; 6:245.
2. 北京医学院第一附属医院肾炎研究室. 消炎痛治疗肾小球肾炎 52 例的临床观察. *中华内科杂志* 1976; 2:98
3. O'Brien WK. Indomethacin: A survey of clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 9:94.
4. Percy JS, et al. Indomethacin in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheumat Dis* 1964; 23:226.
5. Rothmich ND. An extended study of indomethacin. *J Am Med Assoc* 1966; 195:132.
6. Baber N, et al. Indomethacin in rheumatoid arthritis: clinical effects, pharmacokinetics, and platelet studies in responders and nonresponders. *Ann Rheum Dis* 1979; 38:128.
7. Rowe JS, et al: Comparison of *in vitro* dissolution behaviour of various indomethacin formulations with their *in vivo* bioavailability. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33:561.
8. 李端等. 用高效液相色谱法测定消炎痛的血浓度. *上海第一医学院学报* 1985; 在印刷中.

STUDIES ON BIOAVAILABILITY OF SUSTAINED RELEASE INDOMETHACIN CAPSULES

Li Duan, Yang Xiang-Yuan, Wang Jin-Ping, Wang Yong-Ming, Shan Jie, Zhang Hong-Lu, Bai Yao-Zhou,* Tao Xiao-Hua,* and Mo Shan-Yuan*

(*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Shanghai First Medical College; *Shanghai Yanan Pharmaceutical Works*)

ABSTRACT In order to avoid high initial peak of the commercially available indomethacin formulation and increase the interval between dosages, comparison of three sustained release indomethacin capsules on pellet coated with Eudragit-E₃₀D and a commercially available tablet was carried out by testing *in vitro* the dissolution behaviour and *in vivo* bioavailability. Dissolution studies on three batches of pellet capsules with varying drug to coat material ratios (mg/cm²) exhibited a sustained release pattern. *In vivo* serum level for 8 adult male subjects of randomized crossover design showed no statistical difference in bioavailability between different capsule formulations and a tablet formulation available on the market. However, these three capsule formulations demonstrated a higher and smoother serum concentration-time curves than that of the tablet formulation from 4 to 12 h following a single dose(50mg). The serum level of three capsule formulations was significantly higher than that of the tablet formulation ($P < 0.1$) at the 12th h respectively. *In vitro* dissolution behaviour and *in vivo* bioavailability, the linear relationships were found between T_{50} or T_{max} and drug to coat material ratios.

Key words Indomethacin; Sustained release capsule; Pellet; Dissolution behaviour; Bioavailability