

β环糊精对甘草酸二铵胶囊体外溶出度和体内生物利用度的影响

方红英 吕 坚 吴锡铭 (杭州市第六人民医院临床药理室, 杭州 310014)

摘要 建立了测定体外溶出介质中甘草酸二铵(DG)及血浆中DG的反相高效液相色谱法,并对含有β-环状糊精(CD)的DG胶囊(A)与不含CD的DG胶囊(B)进行了体外溶出度和动物体内生物利用度的研究。体外溶出度试验表明:两种胶囊的 T_{50} 差异非常显著($P < 0.01$),胶囊A主药的溶出比B快。生物利用度试验表明:胶囊B相对于A的口服吸收分数为0.77,口服胶囊后主药(DG)的体内过程符合表现一级吸收和一级消除的二室模型。

关键词 β环糊精 甘草酸二铵胶囊 溶出度 生物利用度

甘草酸二铵胶囊(Diammonium glycyrrhizinate capsule; DGC)是94年上市的新药,用于治疗慢性肝炎。DG在水中易形成分子聚合物,因此有关制剂的溶出度和生物利用度普遍引起人们的关注。本文对市场上DGC中赋形剂β-环状糊精(β-cyclodextrin; CD)影响DG体外溶出度和体内生物利用度进行了研究。

1 实验方法与结果

1.1 动物与材料

动物: Wistar 大白鼠♂, 体重200~250g, 购自浙江省实验动物中心;

仪器: 岛津LC-9A液相色谱仪, Pharma Test PTW(西德汉堡);

药品: DG对照品(含量99.5%,由本室HPLC制备), DG原料(含量97.5%,日本局外规标准), DGC(DG与β-CD的混和物,以下简称A), DG(不含CD,以下简称B)胶囊由江苏连云港东风药厂提供。

1.2 体外试验方法

1.2.1 HPLC分析条件 检测器: 紫外光度计SPD-6AV, λ : 252 nm; 柱: Shim-pack CLC-ODS (0.15m × 6 mm I. D); 流动相: 76%甲醇/20%水/4%醋酸; 流速: 1.2 ml/min; 进样量: 0.02 ml; 数据处理机: Shimadzu C-R4A。

1.2.2 标准曲线 取甘草酸二铵对照品,用流动相

溶解成系列标准液,取20 ul进行HPLC分析,测定峰面积 y ,与浓度作线性回归,在0.2~1 ug/ml的浓度范围内线性关系良好($r = 0.9992$)。标准曲线回归方程为 $y = 46.82 + 216522.75x$ (x : 浓度mg/0.02 ml)

1.2.3 回收率及重现性 DG的回收率 99.07 ± 1.08 ($n = 6$),日内变异系数1.15%($n = 6$),日间变异系数1.94%($n = 6$)。

1.2.4 体外溶出度试验

取胶囊A或胶囊B1粒置转篮中,以蒸馏水1000 ml为溶出介质,转速为100 r/min,温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。自投样开始起计时,间隔一定时间后取20 ul进行HPLC测定。用标准曲线方程计算浓度。

图1是胶囊A和B的累积溶出曲线。

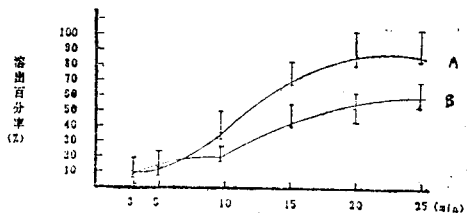


图1 胶囊A和B溶出曲线

将溶出百分数的对数值与时间回归,其相关系数的绝对值均大于0.99,时间轴上的截距在2.15~1.71之间,可见胶囊A或B主药的溶出基本符合一级动

力学过程。胶囊A或B的 T_{50} 分别为 14.17 min、22.40 min, 经方差分析表明, 两制剂的 T_{50} 有显著性差异 ($P < 0.01$)。

1.3 体内试验方法

1.3.1 药液制备 分别将A、B胶囊内容物, 以磷酸盐缓冲液(pH 6.8)配成含3.3%甘草酸二铵溶液备用。

1.3.2 动物体内生物利用度试验 取大鼠实验前禁食12 h, 剂量 330 mg/kg PO, 然后按一定时间从颈动脉插管取血2.5 ml, 取血浆0.5 ml, -30°C 保存待测。

1.3.3 血样分析 取血浆0.5 ml, 加乙腈5 ml, 微型混合器混和5 min, 离心10 min, 取上清液置 50°C 水浴上, 旋转蒸干, 残物溶于1 ml 甲醇中, 离心5 min, 上清液用氧气吹干, 残物溶于0.05 ml 流动相中, 取20 μl 进样, 进行HPLC分析。

1.3.4 血浆中DG的标准曲线 配制DG系列标准血浆样品, 测峰高, 与样品浓度作线性回归, 在0.5~50 $\mu\text{g/ml}$ 浓度范围内线性关系良好 $r = 0.9986$, 标准曲线 $Y = -0.1560 + 1.0104x$ 。

1.3.5 回收率和重现性 DG 血浆回收率为98.9 ±

2.0% ($n = 5$), 日内变异系数1.82% ($n = 5$), 日间变异系数2.27% ($n = 5$)。

1.3.6 体内药动学分析 图2是两胶囊PO后的血浆药物浓度经时曲线, 可以在PO胶囊A的血药浓度明显比B高。

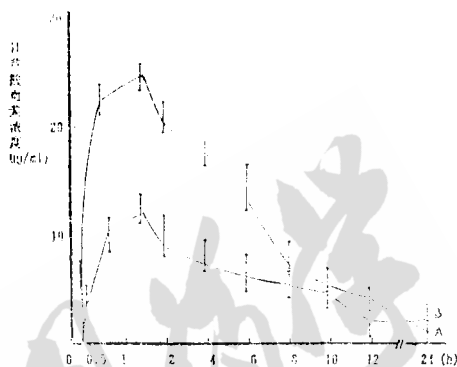


图2 胶囊A和B在动物体内的血药浓度—时间曲线。每点为6只动物

A、B两胶囊各时间血药浓度数据经拟合开放二室模型计算, 主要动力学参数列于表1。

表1 两胶囊药动学参数比较

参 数	$K_a(\text{h}^{-1})$	$K_e(\text{h}^{-1})$	$T_1(\text{h})$	MAT(h)	$T_m(\text{h})$	$C_m(\mu\text{g/ml})$	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
A	0.93	0.62	0.33	1.41	1.21	25.23	158.72
B	0.51	0.36	0.14	2.10	1.10	10.62	88.63

K_a : 一级吸收常数; K_e : 一级消除常数; T_1 : 滞后时间;

MAT ($\frac{1}{K_a} + T_1$), 平均吸收时间; T_m : 峰时; C_{max} 峰浓度;

AUC: 曲线下面积

对含CD和不含CD两种制剂的 T_{max} 、 C_{max} 、AUC 进行显著性差异检验, 结果可知胶囊A、B的 C_{max} 、AUC 之间有显著性差异 ($P < 0.01$), T_{max} 两两间无显著性差异 ($P > 0.05$)。可以得出结论即A、B制剂的生物利用度不等效, B相对于A的口服吸收分数为0.77。以上试验提示 β -CD 的加入可以促进DG溶出速率及在消化道的吸收。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国药典1990年版二部附录60页
- 2 中华人民共和国药典1990年版二部附录8页
- 3 Yoshikazu Yamamvra et al. Journal of Chromatography 1991; 587:151
- 4 M, Io Gibaldi. Pharmacokinetics Second Edition 409~416P

收稿日期: 1994-12-27