

当归多糖铁胃内滞留缓释片在犬体内的药物动力学研究^{*}史琛¹, 张玉¹, 王凯平^{2**}

(1. 华中科技大学同济医学院协和医院药剂科, 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030)

摘要 目的: 制备当归多糖铁胃内滞留缓释片(APIC-FSRT), 考察其在犬体内的药物动力学。方法: 以丙烯酸树脂Ⅱ、羟丙基甲基纤维素、聚维酮等为辅料, 全粉末直接压片, 制备了1 d给药2次的当归多糖铁缓释片, 建立火焰原子吸收光谱法测定血清中药物浓度, 采用DAS 2.0统计软件估算Beagle犬服用对照组(力蜚能组)和受试制剂后的各个药动学参数, 进行统计学分析。结果: 所得胃滞留缓释片在犬体内药动学参数为 $AUC_{(0-t)}$ (6.024 ± 0.950) $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, MRT (7.395 ± 0.530) h, $C_{\max}$ (1.026 ± 0.332) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 缓释片与力蜚能组比较, 相对生物利用度为134%。结论: 当归多糖铁胃内滞留缓释片制备工艺简单, 缓释效果明显, 与受试制剂比有显著差异。

关键词: 当归多糖铁; 胃内滞留缓释片; 相对生物利用度; 药物动力学

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2011)04-0629-04

Study on the pharmacokinetics of Angelica sinensis polysaccharide – iron complex floating sustained – release tablets in Beagle dogs

SHI Chen¹, ZHANG Yu¹, WANG Kai – ping^{2**}

(1. Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;

2. School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract Objective: To prepare Angelica sinensis polysaccharide – iron complex floating sustained – release tablets (APIC-FSRT) and to evaluate its pharmacokinetics in Beagle dogs. **Methods:** The tablets were prepared using acrylic resin II, HPMC, PVP and so on as excipients. And the tablet was prepared by direct compression. The serum drug concentration in Beagle dogs was measured by AAS. The parameters of control groups and APIC groups in Beagle dogs were evaluated and analyzed statistically by DAS 2.0 software. **Results:** The pharmacokinetic parameters of APIC in dogs showed that the $AUC_{(0-t)}$ (6.024 ± 0.950) $\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, MRT (7.395 ± 0.530) h, $C_{\max}$ (1.026 ± 0.332) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, the relative bioavailability of the tablets was 134%. **Conclusion:** The study was found to be effective in the process of Angelica sinensis polysaccharide – iron complex floating sustained – release tablets. The tablets produced a relatively flat serum drug concentration *in vivo* compared with the control groups

Key words: Angelica sinensis polysaccharide – iron complex; floating sustained – release tablets; relative bioavailability; drug pharmacokinetics

铁剂是目前临床上治疗缺铁性贫血的常用药, 传统铁剂主要是小分子配合铁, 如硫酸亚铁、葡萄糖酸亚铁等, 这类铁剂口服后常会出现严重的胃肠道不良反应。多糖铁是以生物大分子多糖为配体的铁剂, 不仅具有理想的配合性, 其水溶液中不存在游离铁离子, 有效避免了游离亚铁离子刺激胃肠道所产生的消化道不良反应, 而且当其释放铁之后配体多糖具有多方面的生物活性, 可被吸收利用, 因而成为

目前研究热点^[1,2]。本实验室用当归多糖和高价铁为主要原料成功合成当归多糖铁(APIC)。作为一种新型补铁剂, 在补铁的同时, 发挥当归多糖“补血活血”的作用。

铁的主要吸收部位是在十二指肠^[3], 因而延缓补铁剂在胃内的滞留时间是提高补铁剂生物利用度的关键因素。胃内滞留缓释片可以延长其在胃内的滞留时间, 同时不断释放药物, 增加药物吸收, 减少

* 湖北省科技厅攻关项目(2005AA301C04)

** 通讯作者 Tel: (027) 63559222; E-mail: wkpzcq@163.com

给药次数,维持平稳的血药浓度,提高生物利用度^[4~8]。本实验选用亲水高分子材料与低密度辅料制成胃滞留型缓释片,并以市售力蜚能胶囊(Nifferex)作参比,考察该缓释片在Beagle犬体内的药动学过程和相对生物利用度。

1 材料与仪器

1.1 实验材料 当归多糖铁(本实验室自制),丙烯酸树脂Ⅱ(潮州展望药业有限公司);羟丙基甲基纤维素HPMC(K4 m, Colorcon Asia Pacific Pte Ltd),聚维酮PVPk30(E. Merck 进口分装),微晶纤维素(E. Merck 进口分装),硬脂酸镁(上海化学试剂站分装厂);力蜚能胶囊(德国许瓦兹制药有限公司,每粒150 mg元素铁);牛血清标准参考物质(中国预防医学科学院环境卫生监测所,编号GBW 09131);铁元素标准溶液(国家标准物质研究中心,编号GBW 08616,标准值1000 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),实验用水为双蒸水,其他所用试剂皆为分析纯。

1.2 实验动物 Beagle犬6只,雌雄各半,体重12~13 kg [按陆瑞科森实验动物有限公司提供,动物合格证:SCXK(鄂)2008-0001]。

1.3 仪器 SpectrAA-240 FS 原子吸收光谱仪(美国VARIAN),电子天平(上海精密科学仪器有限公司),旋转式压片机(上海天和制药机械厂),ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),TGL-16台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

2 方法和结果

2.1 胃内滞留型缓释片的制备 APIC(5 g),丙烯酸树脂Ⅱ(25 g),HPMC K_{4m}(8 g),PVPk₃₀(3 g),微晶纤维素(1 g),硬脂酸适量,混合均匀,过100目筛,加入适量硬脂酸镁混匀,用直径10 mm的冲头,采用粉末直接压片法压制成平弧片。压力控制在4~5 kg。所制成品外观为光洁的淡褐色漂浮片。片均重为0.4 g,平均每片含铁量为50.0 mg, RSD为0.9% ($n=5$)。

2.2 血清中铁含量测定方法的建立

2.2.1 原子吸收光谱条件 元素-基体: Fe; 仪器类型: 火焰; 火焰类型: 空气/乙炔; 空气流量: 13.50 L·min⁻¹; 乙炔气流量: 2.00 L·min⁻¹; 波长: 248.3 nm; 狭缝: 0.2 nm; 灯电流: 5.0 mA; 灯位: 4。

2.2.2 血样的处理 取Beagle犬前肢静脉血4 mL,静置5 min, 6000 r·min⁻¹,离心10 min,取离心处理过的血清200 μL ,用双蒸水稀释10倍。待测。

2.2.3 标准曲线 配制系列血清铁标准溶液,浓度分别为0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 mg·L⁻¹,测定吸

光度,以浓度对吸光度进行线性回归,得到回归方程:

$$Y = 0.0548X + 0.0005 \quad r = 0.9992$$

结果表明,铁浓度在0.1~1.0 mg·L⁻¹范围内与吸光度呈良好的线性关系,定量下限为0.1 mg·L⁻¹。

2.2.4 准确性试验 取牛血清1.0 mL用双蒸水稀释5倍,测定其吸光度。牛血清标准物质中规定铁标准值在0.362~0.266 mg·L⁻¹范围内,试验中吸光度为0.3092±0.020 ($n=5$), RSD=6.6%,在其规定浓度范围内。试验方法可靠。

2.2.5 回收率与精密度试验

取血清适量,准确加入一定量的铁标准溶液,配制成1.0, 0.6, 0.15 mg·L⁻¹高、中、低3种浓度含药血清各5份,按“2.2.2”项下方法进行前处理,按“2.2.1”项下条件进行测定,与实际加入量比较,计算方法回收率±SD 分别为(112±4)%, (99.6±2.9)%, (100.5±0.5)%。

取血清适量,准确加入一定量的铁标准溶液,配制成1.0, 0.6, 0.15 mg·L⁻¹高、中、低3种浓度含药血清各5份,按“2.2.2”项下方法进行前处理,按“2.2.1”项下条件进行测定,计算日内,日间精密度。以3种血清铁浓度作为质控样本, RSD均小于15% ($n=15$),符合国家对生物样品测定的要求。结果见表1。

表1 血清铁离子试验结果($n=15$)

Tab 1 Precision data of serum iron

铁离子质量浓度 (mg·L ⁻¹)	日内(intra-day)		日间(inter-day)	
	$\bar{X} \pm S/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%	$\bar{X} \pm S/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	RSD/%
1.00	0.912±0.008	0.9	0.952±0.035	3.7
0.60	0.623±0.032	5.1	0.612±0.051	8.4
0.15	0.151±0.009	5.8	0.155±0.016	10.0

2.3 犬体内药物动力学的考察 采用单剂量,随机分组,自身对照交叉实验,交叉时间间隔1周。将6只Beagle犬随机分为3组,禁食12 h后,分别服用市售力蜚能(Nifferex)胶囊1粒(每粒150 mg元素铁),滞留缓释片3片(每片50 mg元素铁)。服药后4 h内禁食,4 h后进统一餐。于给药后0, 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 16, 24 h, 静脉取血2.0 mL,放置5 min,以6000 r·min⁻¹离心5 min,取上清(血清)置于1.5 mL EP管中。置于4℃冰箱中冷藏,备用。样品按“2.2.2”项下方法进行前处理,按“2.2.1”项下条件用火焰原子吸收光谱法测定不同时间点血清铁浓度(血清铁浓度数据均为扣除了未给药时血清中原有铁的本底水平后的值)。所得

数据用 DAS2.0 统计软件进行处理,计算参数。

2.4 药动学实验结果

2.4.1 血药浓度与时间关系 Beagle 犬口服给药后,24 h 内的血清铁平均浓度 - 时间关系见表 2。由表 2 可见,APIC - FSRT 及力蜚能 2 种药物的 $C_{\max}$ 分别为 $(1.026 \pm 0.332) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(1.26 \pm 0.12) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,APIC - FSRT 服药后 6 h 达峰值,力蜚能为 4 h 达峰。受试制剂和参比制剂平均血药浓度 - 时间曲线见图 1。

表 2 口服 APIC - FSRT 及力蜚能后平均血药浓度 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab 2 Mean serum concentration of APIC - FSRT groups and Nifferex

t/h	APIC - FSRT	力蜚能(nifferex)
0	0	0
1	0.168 ± 0.090	0.090 ± 0.040
2	0.336 ± 0.140	0.250 ± 0.050
3	0.506 ± 0.180	0.370 ± 0.060
3.5	0.546 ± 0.190	0.460 ± 0.100
4	0.636 ± 0.170	1.260 ± 0.120
4.5	0.800 ± 0.180	1.030 ± 0.080
5	1.021 ± 0.320	0.840 ± 0.102
6	1.026 ± 0.330	0.650 ± 0.150
7	0.901 ± 0.390	0.453 ± 0.170
8	0.443 ± 0.180	0.290 ± 0.100
10	0.216 ± 0.090	0.170 ± 0.080
16	0.135 ± 0.030	0.100 ± 0.060
24	0.034 ± 0.010	0.030 ± 0.030

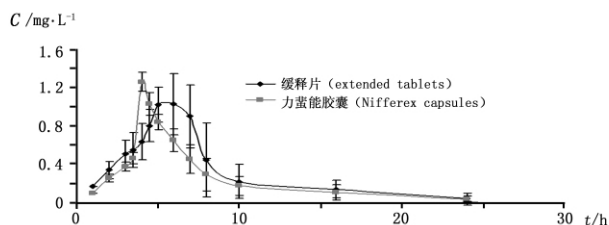


图 1 Beagle 犬在口服受试制剂和参比制剂后平均血药浓度 - 时间曲线

Fig 1 Mean serum concentration - time curves of APIC - FSRT groups and control groups

2.4.2 体内药动学参数计算 采用 DAS 2.0 统计软件处理后,判断缓释片在 Beagle 犬体内药动学特征,以 AIC 最小, r 值最大为原则判断。结果显示犬体内的药时过程符合两室模型,根据两室模型对数据结果进行分析处理,估算 Beagle 犬在口服受试制剂和参比制剂后的各个药动学参数,结果见表 3。

表 3 口服受试制剂和参比制剂后的药动学参数

Tab 3 Pharmacokinetic parameters of APIC - FSRT groups and control group

参数 (parameter)	APIC - FSRT	力蜚能胶囊 (Nifferex capsules)
$C_{\max}/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	1.026 ± 0.330	1.26 ± 0.12
$T_{\max}/\text{h}$	6	4
$t_{1/2}/\text{h}$	2.07 ± 0.32	1.54 ± 0.08
MRT/h	7.39 ± 0.53	5.27 ± 0.46
$\text{AUC}_{(0-t)}/\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$	6.02 ± 0.95	4.479 ± 0.440
F/%		134

经配对 t 检验,APIC - FSRT 和力蜚能胶囊 2 种制剂的 AUC 差异有显著意义 ($P < 0.05$),缓释片对力蜚能胶囊的相对生物利用度为 134%。两者 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 同样有统计学显著性差异 ($P \leq 0.05$)。缓释片给药后血药浓度上升缓慢,变化较平稳, $C_{\max}$ 明显低于参比制剂的峰浓度。根据 FDA 对生物等效性评价的判断标准(实验数据在未经对数转换时采用平均值比值的 80% ~ 120%),说明 APIC - FSRT 与力蜚能胶囊生物不等效。

3 讨论

血清铁浓度变化能较好地反映出体内血铁浓度变化趋势。采用火焰原子吸收光谱法测定血清中药物浓度,方法专属性强,重现性好,准确度高。

以 Beagle 犬为受试动物,是为了保持口服 APIC - FSRT 片型完整。但影响该制剂体内过程的因素很多,如体位差异,胃内环境差异,食物的影响等方面。因此对口服 APIC - FSRT 后胃内行为过程的追踪值得进一步研究。

采用 DAS 2.0 统计软件处理后,结果显示犬体内的药时过程符合两室模型,缓释片 $C_{\max}$ 明显低于力蜚能胶囊,这与缓释片缓慢释放药物的性质有关。缓释片血药浓度经时曲线较平稳, $C_{\max}$ 的降低有利于减少在血药浓度峰值附近可能产生的不良反应。缓释片 $T_{\max}$ 延长,这是由于缓释片采用胃滞留技术,延长片剂在胃中的滞留时间。缓释片与力蜚能胶囊的 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 相比有显著性差异,当归多糖铁胃滞留缓释片在体内释药完全,其生物利用度高,可作为一种有前景的缓释补铁制剂。

参考文献

- London E. The molecular formula and proposed structure of the iron - dextrin complex,imferon. *J Pharm Sci*,2004,939(7):1838
- LI Jing(李静),WANG Ya - ping(王亚平). Effect of angelica polysaccharide on bone marrow macrophage and its relationship to hemato-

- poietic regulation(当归多糖对骨髓巨噬细胞的影响及其与造血调控的关系). *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2005, 36(1): 69
- 3 Rouge N, Buri P, Doelker E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Int J Pharm*, 1996, 136: 115
- 4 Hou SY, Cowles VE, Berner B. Gastric retentive dosage forms. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2003, 20(6): 459
- 5 LU Bin(陆彬). New Techniques and New Dosage Forms of Drugs(药物新剂型与新技术). Beijing(北京): People's Medical Publishing House(人民卫生出版社), 2005. 395
- 6 PING Qi-neng(平其能). Modern Pharmaceutics(现代药剂学). Beijing(北京): China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House(中国医药技术出版社), 1998. 757
- 7 Hilton AK, Deasy PB. *In vitro* and *in vivo* evaluation of all oral sustained-release floating dosage form of amoxicillin trihydrate. *Int J Pharm*, 1992, 86: 79
- 8 Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, et al. Controlled release drug delivery system for prolonged gastric residence. *Drug Dev Ind Pharm*, 1996, 22(6): 531
- (本文于2010年5月26日收到)

欢迎订阅 2011 年《药物分析杂志》

《药物分析杂志》是由中国科学技术协会主管,中国药学会主办,中国食品药品检定研究院(原中国药品生物制品检定所)药物分析杂志编辑部编辑出版的学术性期刊。主要栏目有研究论文、交流、综述等。报道化学药物、中药与天然药物、抗生素、蛋白质、多肽类药物、生物技术药物等的分析、质量标准研究、临床药物分析、药物分析基础理论与实践以及新方法、新技术的应用,并及时报道国家重大研究课题的最新成果。

本刊获 2006 年、2007 年、2008 年中国科协精品科技期刊工程项目 C 类资助,获 2009 年中国科协精品科技期刊示范项目证书,2010 年、2011 年再度获得中国科协精品科技期刊工程 C 类项目资助。

本刊为我国自然科学核心期刊、中文核心期刊、全国统计源期刊,被国内外主要检索系统收录。

本刊坚持质量第一、面向广大读者,以其独具的深度与广度展示我国药物分析的现状与发展。

本刊为月刊,大 16 开本,目前每期 192 页,国内外公开发行。每期定价 30 元,全年定价 360 元,国内邮发代号:2-237,国外读者请同中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱)联系。欢迎广大读者到当地邮局订阅,并欢迎有关专业人员集体订购,价格从优。

本刊已将创刊以来的文章制成光盘,需要者请与本刊联系。

希望为本刊推广发行者,价格另议。

地址:北京市天坛西里 2 号(100050) 联系人:刘小帅

电话:(010) 67058427 传真:(010) 67012819

编辑部网址: www.ywfxzz.cn 浏览网址: www.nicbp.org.cn

E-mail: ywfx@nicbp.org.cn

《药物分析杂志》编辑部