

中图分类号: R965; R971⁺.1
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.21.015

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)21-0074-06



自制盐酸羟考酮缓释片在大白兔体内药代动力学 与体外释放行为研究*

沙 娇¹, 徐凡舒¹, 毛文星², 曾令高², 罗 雷^{1△}

(1. 西南大学药学院, 重庆 400715; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品
质量监测重点实验室, 重庆 401121)

摘要:目的 探讨盐酸羟考酮缓释片自制制剂与参比制剂的生物等效性。方法 采用高效液相色谱法测定新西兰大白兔血浆中盐酸羟考酮的质量浓度, 色谱柱为 Agilent Eclipse XDB C₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为 0.005 mol/L 辛烷磺酸钠溶液(含 0.5% 磷酸、0.2% 三乙胺, 用 50% 氢氧化钠溶液调 pH 值为 2.2 ± 0.1) - 甲醇(750:250, V/V), 流速为 1.5 mL/min, 检测波长为 206 nm, 柱温为 60 °C, 进样量为 50 μL; 通过篮法、流通池法和往复筒法分别考察盐酸羟考酮缓释片自制制剂和参比制剂的体外溶出行为, 计算累计释放度, 并采用一级线性回归分析法评估体内外的相关性; 将 6 只新西兰大白兔随机分为自制制剂组和参比制剂组, 各 3 只, 分别灌胃相应药物 40 mg, 考察 24.0 h 内的血药浓度 - 时间曲线, 并计算达峰时间(t_{max})、峰浓度(C_{max})、血药浓度 - 时间曲线下面积(AUC_{0-t})、半衰期($t_{1/2}$)等药代动力学参数。结果 盐酸羟考酮溶液的质量浓度在 0.5 ~ 80.0 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r = 0.9997, n = 8$); 精密度、稳定性试验结果的 RSD 均小于 5.0% ($n = 3$); 低、中、高质量浓度的平均加样回收率分别为 87.83%, 91.04%, 95.83%, RSD 分别为 1.47%, 1.33%, 0.47% ($n = 3$); 基质效应分别为 95.81%, 98.34%, 105.48% ($n = 3$)。体外释放行为研究结果显示, 篮法、流通池法和往复筒法均能实现药物持久且恒定释放, 8.0 h 内累计释放度均超过 85%, 其中篮法与体内累积吸收曲线的相关性最高($r > 0.95$)。体内药代动力学研究结果显示, 自制制剂的 t_{max} 为 (0.50 ± 0.00) h, C_{max} 为 (2.40 ± 0.19) μg/mL, AUC_{0-t} 为 (42.33 ± 5.79) (μg/mL) · h, $t_{1/2}$ 为 (39.71 ± 33.80) h, 分别优于参比制剂的 (0.67 ± 0.29) h、 (2.13 ± 0.53) μg/mL、 (30.31 ± 8.78) (μg/mL) · h、 (20.93 ± 13.27) h。结论 所建立的方法操作简便、结果准确, 可用于测定新西兰大白兔血浆中盐酸羟考酮的质量浓度。盐酸羟考酮缓释片自制制剂在体外的释放行为与体内药代动力学特征均与参比制剂相似, 且篮法是预测体内吸收的最佳体外溶出方法。自制制剂在体内表现出更好的药代动力学特性, 具有更快的吸收速率和更大的总暴露量, 有望成为一种有效的缓释制剂。

关键词: 盐酸羟考酮缓释片; 高效液相色谱法; 体外释放度; 药代动力学; 新西兰大白兔

In Vivo Pharmacokinetics and In Vitro Release Behavior of Self - Developed Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets in White Rabbits

SHA Jiao¹, XU Fanshu¹, MAO Wenxing², ZENG Linggao², LUO Lei¹

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing, China 400715; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA
Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To investigate the bioequivalence of self - developed preparation and reference preparation of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets. **Methods** High - performance liquid chromatography (HPLC) method was used to determine the mass concentration of oxycodone hydrochloride in the plasma of New Zealand white rabbits. The chromatographic column was Agilent Eclipse XDB C₈ column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was 0.005 mol/L sodium

* 基金项目: 国家自然科学基金[82073790]; 国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室开放课题[NPKF-2023-01]。

第一作者: 沙娇, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为药物制剂, (电子信箱)s2214818018@163.com。

△通信作者: 罗雷, 男, 博士研究生, 教授, 研究方向为药物制剂, (电子信箱)drluolei@swu.edu.cn。

- [12] 庄开颜, 高 硕, 柳 晴, 等. 基于斑马鱼模型和网络药理学甘草酸拮抗乌头碱心脏毒性作用与机制研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1368 - 1376.
- [13] 吕 婧, 李 晨, 杨龙飞, 等. 基于斑马鱼模型的西洋参提取物心脏保护作用研究[J]. 中国药房, 2020, 31(3): 308 - 313.
- [14] ZHOU G, TANG L, ZHOU X, et al. A review on phytochemistry and pharmacological activities of the processed lateral root of Aconitum carmichaelii Debeaux[J]. Ethnopharmacol, 2015, 160: 173 - 193.
- [15] 乌日汉, 孟香花, 宝乐尔, 等. 蒙药草乌毒性研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4159 - 4162.
- [16] 鄢文婷, 黄 愿, 王 刚. 等. 线粒体功能障碍与放射性心脏损伤的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(6): 557 - 561.
- [17] 田晴晴, 康兰芳, 李 霞, 等. 生脉散干预心脏毒性大鼠线粒体功能的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(16): 27 - 35.

(收稿日期: 2024-08-29; 修回日期: 2025-05-29)

octanesulfonate solution (containing 0.5% phosphoric acid, 0.2% triethylamine, pH was adjusted to 2.2 ± 0.1 with 50% sodium hydroxide solution) – methanol (750:250, V / V), the flow rate was 1.5 mL / min, the detection wavelength was 206 nm, the column temperature was 60 °C, and the injection volume was 50 μ L. The *in vitro* dissolution behavior of and the self – developed preparation and reference preparation of the Oxycodone Hydrochloride Sustained – Release Tablets was investigated by the basket method, flow – through cell method, and reciprocating cylinder method. The cumulative release was calculated, and the *in vitro* – *in vivo* correlation (IVIVC) was assessed by the first – order linear regression analysis. Six New Zealand white rabbits were randomly divided into the self – developed preparation group and the reference preparation group, with three rabbits in each group. They were orally administered 40 mg of the corresponding drug, and the blood drug concentration time curve was examined within 24.0 h. Pharmacokinetic parameters such as peak time ($t_{\max}$), peak concentration ($C_{\max}$), area under the plasma concentration – time curve (AUC_{0-t}), and half – life ($t_{1/2}$) were calculated. **Results** The linear range of oxycodone hydrochloride solution was 0.5 – 80.0 μ g / mL ($r = 0.999\ 7, n = 8$). The *RSDs* of precision and stability test results were lower than 5.0% ($n = 3$). The average recovery rates of low –, medium –, and high – quality concentrations of oxycodone hydrochloride solution were 87.83%, 91.04%, and 95.83%, with *RSDs* of 1.47%, 1.33%, and 0.47% ($n = 3$), respectively. The matrix effects were 95.81%, 98.34%, and 105.48% ($n = 3$), respectively. The results of *in vitro* release behavior study showed that the basket method, flow – through cell method, and reciprocating cylinder method could achieve sustained and constant drug release, with cumulative release rates exceeding 85% within 8.0 h. Among them, the basket method exhibited the highest correlation with the *in vivo* cumulative absorption curve ($r > 0.95$). The results of *in vivo* pharmacokinetic study showed that the $t_{\max}$, $C_{\max}$, AUC_{0-t} , and $t_{1/2}$ of the self – developed preparation was (0.50 ± 0.00) h, (2.40 ± 0.19) μ g / mL, (42.33 ± 5.79) (μ g / mL) $\cdot$ h, and (39.71 ± 33.80) h, which were better than (0.67 ± 0.29) h, (2.13 ± 0.53) μ g / mL, (30.31 ± 8.78) (μ g / mL) $\cdot$ h, and (20.93 ± 13.27) h of the reference preparation. **Conclusion** The established method is simple, accurate, which can be used to determine the mass concentration of oxycodone hydrochloride in the plasma of New Zealand white rabbits. The self – developed Oxycodone Hydrochloride Sustained – Release Tablets exhibited similar *in vitro* release behavior and *in vivo* pharmacokinetic characteristics to the reference preparation, with the basket method being the best *in vitro* dissolution method for predicting *in vivo* absorption. The self – developed preparation demonstrated better pharmacokinetic properties *in vivo*, with faster absorption and greater total exposure, showing potential as an effective sustained – release preparation.

Key words: Oxycodone Hydrochloride Sustained – Release Tablets; HPLC; *in vitro* release; pharmacokinetics; New Zealand white rabbit

疼痛管理在癌症和术后患者的治疗中有重要意义,阿片类药物因其强效镇痛作用被广泛应用^[1-3]。盐酸羟考酮属半合成阿片类药物,化学结构和作用机制类似于吗啡,但镇痛作用更强^[4],是治疗重度疼痛的理想选择^[5-7],被广泛用于缓解各种急性和慢性疼痛^[8-10]。国内目前批准上市的盐酸羟考酮剂型有注射剂、胶囊剂、速释片和缓释片^[11-12]。盐酸羟考酮缓释片可恒定且持久地释放药效,不仅可减少给药频率,提高用药便利性,还可有效防止药物滥用^[13-14]。前期研究发现,自制盐酸羟考酮缓释片处方选用聚氧乙烯,并采用热熔挤出技术作为核心技术,可达到 12 h 缓释效果,且具备体外防滥用特性^[15]。2020 年版《中国药典(二部)》仅收纳了盐酸羟考酮片,溶出度测定方法为桨法。《美国药典(43 版) – 国家处方集(38 版)》(USP43 – NF38)还收纳了盐酸羟考酮缓释片,释放度测定方法为篮法。传统的桨法和篮法不一定能准确反映药物的长效释放行为,需针对新型制剂探索合适的释放度测定方法。体内相关性(IVIVC)是指通过体外溶出试验预测药物在体内吸收行为的一种模型。这种相关性可帮助药物研发人员在早期研发阶段评估药物的吸收和生物利用度,从

而减少人体试验的次数,节省开发时间和成本。IVIVC 的建立对于仿制药开发、制剂优化和质量控制具有重要意义。故本研究建立了测定新西兰大白兔血浆中盐酸羟考酮浓度的高效液相色谱(HPLC)法,考察了盐酸羟考酮缓释片自制制剂和原研制剂(参比制剂)的药代动力学特征^[16],采用篮法、流通池法和往复筒法考察了盐酸羟考酮缓释片的体外溶出行为,采用一级线性回归分析法评估了 IVIVC,通过比对体外溶出曲线和体内药代动力学参数,确定两者间的相关性,为预测药物在体内的吸收情况提供参考。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

MS105DU 型分析天平(精度为万分之一),XPE205 型电子天平(精度为千分之一),S220 – K 型 pH 计,均购自瑞士 Mettler Toledo 公司;Molelmont 1820a 型摩尔元素型超纯水机(重庆摩尔水处理设备有限公司);SB5200DT 型超声波清洗仪(宁波新芝生物科技股份有限公司,功率为 360 W,频率为 40 kHz);TGL16 – WS 型高速台式离心机(湘仪科技有限公司);SHZ – D(Ⅲ)型循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司);

LC-20AD型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);SYSTEM ADR III-7型全自动往复筒溶出度仪(美国Logan公司);BSA224S-CW型电子天平(德国Sartorius公司,精度为千分之一)。

1.2 试药

盐酸羟考酮对照品(中国食品药品检定研究院,批号为171271-201501,含量为94.9%);盐酸羟考酮缓释片(自制制剂,规格为每片40 mg);盐酸羟考酮缓释片(参比制剂,加拿大Purdue Pharma LP公司,批号为WF1T4,规格为每片40 mg);辛烷磺酸钠(色谱纯,上海源叶生物科技有限公司);甲醇、乙腈(色谱纯,上海西格玛试剂有限公司);磷酸(色谱纯,上海阿达玛斯试剂有限公司);氢氧化钠(色谱纯,重庆川东化工有限公司)。

1.3 动物

无特定病原体(SPF)级新西兰大白兔6只,雌性,体重质量(4.0 ± 0.5)kg,购于重庆恩斯维尔实验动物有限公司,实验动物生产许可证号为SCXK(湘)2019-0004。饲养于西南大学药学院实验动物中心,12 h/12 h明暗交替,自由进食和饮水,实验动物使用许可证号为SYXK(渝)2020-0006。本动物实验经西南大学实验动物使用和管理委员会批准(批号:IACUC-20241125-10),并接受其监督。

2 方法与结果

2.1 血浆样品处理

于新西兰大白兔耳缘静脉处采血0.5 mL,置含肝素钠的采血管中,离心(转速为8 000 r/min)5 min,取上层血浆,再离心(转速为8 000 r/min)5 min,取上清液,即得全血处理后的空白血浆。置-20℃保存,备用。取空白血浆100 μL,加300 μL甲醇作为蛋白沉淀剂,涡旋1 min,离心(转速为10 000 r/min)5 min,取上清液,0.22 μm有机系微孔滤头滤过,即得。

2.2 HPLC法测定含量

2.2.1 色谱条件

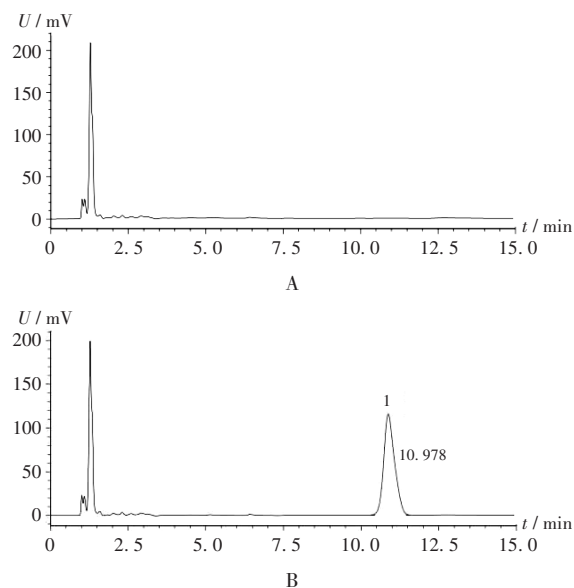
色谱柱:Agilent Eclipse XDB C₈柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.005 mol/L辛烷磺酸钠溶液(含0.5%磷酸、0.2%三乙胺,用50%氢氧化钠溶液调pH值为 2.2 ± 0.1)-甲醇(750:250, V/V);流速:1.5 mL/min;检测波长:206 nm;柱温:60℃;进样量:50 μL。

2.2.2 溶液制备

取盐酸羟考酮对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释成质量浓度为1.0 mg/mL的对照品贮备液。精密量取对照品贮备液适量,用pH 1.2盐酸氯化钠溶液定量稀释成质量浓度为40.0 μg/mL的溶液,摇匀,即得对照品溶液。

2.2.3 方法学考察

专属性试验:按2.1项下血浆样品处理方法,同时对空白血浆样品、含盐酸羟考酮缓释片血浆样品进行处理,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果盐酸羟考酮与血浆样品中其他内源性物质峰的分度良好,盐酸羟考酮的保留时间为10.978 min,与空白血浆样品未见有干扰主药峰的杂峰出现,表明方法专属性良好。详见图1。



1. 盐酸羟考酮

A. 空白血浆样品 B. 含盐酸羟考酮缓释片血浆样品

图1 高效液相色谱图

1. Oxycodone hydrochloride

A. Blank plasma samples B. Oxycodone hydrochloride - containing plasma samples

Fig. 1 HPLC chromatograms

线性关系考察:用新西兰大白兔空白血浆配制质量浓度分别为0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0, 60.0, 80.0 μg/mL的盐酸羟考酮溶液,按2.1项下方法处理血浆样品,按2.2.1项下色谱条件进样测定,每个质量浓度平行测定3次,以盐酸羟考酮溶液质量浓度(X, μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 85\,912X + 12\,272$ ($r = 0.9997, n = 8$)。结果表明,盐酸羟考酮溶液的质量浓度在0.5~80.0 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密量取新西兰大白兔空白血浆适量,置10 mL容量瓶中,按2.1项下方法处理血浆样品,另取盐酸羟考酮对照品适量,精密称定,置同一容量瓶中,配制成质量浓度分别为1.0, 40.0, 80.0 μg/mL的血浆对照品溶液,按2.2.1项下色谱条件连续进样测定,每个质量浓度平行测定3次,记录峰面积。结果盐酸羟考酮峰面积的RSD分别为1.23%, 1.40%, 0.66%

($n = 3$), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取新西兰大白兔空白血浆作为溶剂, 将对照品溶液稀释为质量浓度为 $1.0 \mu\text{g} / \text{mL}$ 的样品, 按 2.2.1 项下色谱条件平行进样测定 3 次, 记录峰面积为 A_1 ; 将样品置室温环境 24.0 h 后, 按 2.2.1 项下色谱条件平行进样测定 3 次, 记录峰面积为 A_2 ; 将样品置 -20°C 冰箱内 12.0 h, 取出, 自然解冻, 再置 -20°C 冰箱内 12.0 h, 自然解冻, 按 2.2.1 项下色谱条件平行进样测定 3 次, 记录峰面积为 A_3 。结果盐酸羟考酮峰面积的 RSD 分别为 1.23%, 2.98%, 4.33% ($n = 3$)。另外, 计算室温放置 24.0 h 后样品、24.0 h 内 -20°C 反复冻融后样品和新配制样品中盐酸羟考酮峰面积的比值 (A_2 / A_1 , A_3 / A_1), 以判定血浆中盐酸羟考酮是否稳定。结果血浆样品中盐酸羟考酮的稳定性分别为 93.77% 和 86.53%, 表明该方法保存的血浆样品的稳定性良好。

加样回收试验:精密量取新西兰大白兔空白血浆适量, 置 10 mL 容量瓶中, 按 2.1 项下方法处理血浆样品, 另取盐酸羟考酮对照品适量, 精密称定, 置同一容量瓶中, 配制低、中、高质量浓度 ($1.0, 40.0, 80.0 \mu\text{g} / \text{mL}$) 的血浆对照品溶液, 按 2.2.1 项下色谱条件连续进样测定, 每个质量浓度平行测定 3 次, 记录峰面积, 并计算回收率。结果见表 1, 表明方法准确度良好。

表 1 加样回收试验结果 (% , $n = 3$)

Tab. 1 Results of the recovery test (% , $n = 3$)

质量浓度	回收率	$\bar{X}$	RSD	质量浓度	回收率	$\bar{X}$	RSD
1.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	86.44			40.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	91.34		
1.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	88.99	87.83	1.47	80.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	95.76		
1.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	88.05			80.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	96.31	95.83	0.47
40.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	92.07			80.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	95.41		
40.0 $\mu\text{g} / \text{mL}$	89.70	91.04	1.33				

基质效应 (ME):精密量取新西兰大白兔空白血浆 95 μL , 平行 3 份, 按 2.1 项下方法处理血浆样品, 分别加入质量浓度为 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 的盐酸羟考酮对照品溶液各 5 μL , 混匀, 作为样品 1; 取纯水 95 μL , 加入质量浓度为 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ 的盐酸羟考酮对照品溶液 5 μL , 混匀, 平行 3 份, 作为样品 2。取样品 1 和样品 2 各适量, 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算 ME 。 $ME(\%) = (A_1 / A_2) \times 100\%$ 。式中, A_1 为空白血浆样品的色谱峰面积, A_2 为对照品溶液的色谱峰面积。结果 ME 分别为 95.81%, 98.34%, 105.48% ($n = 3$), 表明新西兰大白兔血浆中的 ME 对盐酸羟考酮的测定结果无显著影响, 该方法测定血浆中盐酸羟考酮的质量浓度可靠、准确。

2.3 体外释放度研究

篮法:篮法通过轴的旋转强制介质产生对流, 使药

物顺利溶出。在篮法中, 每次取样会导致介质体积减少, 需补充等体积新介质, 故按如下公式计算累计释放度 (Q_t), $Q_t(\%) = \left[(C_t \times V) + \sum_{i=1}^{t-1} C_i \times V_s \right] / D \times 100\%$ 。式

中, C_t 为 t 时收集溶液中药物的质量浓度 (mg / mL); C_i 为第 i 次取样时的质量浓度 (mg / mL); V 为介质总体积 (mL); V_s 为每次取样体积 (mL); D 为样品中药物标示量 (mg)。释放介质为 pH 1.2 盐酸氯化钠溶液 900 mL, 温度为 37°C , 转速为 $50 \text{ r} / \text{min}$ 。分别于 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h 时各取样 5 mL, 同时补充等体积释放介质。结果盐酸羟考酮缓释片自制制剂和参比制剂均持久且恒定释放, 8.0 h 内的累计释放度均超过 85%, 各时间点的 $RSD < 6\%$, 相似因子 (f_2) 为 84.2, 表明盐酸羟考酮缓释片自制制剂和参比制剂的释药行为相似。溶出曲线见图 2 A。

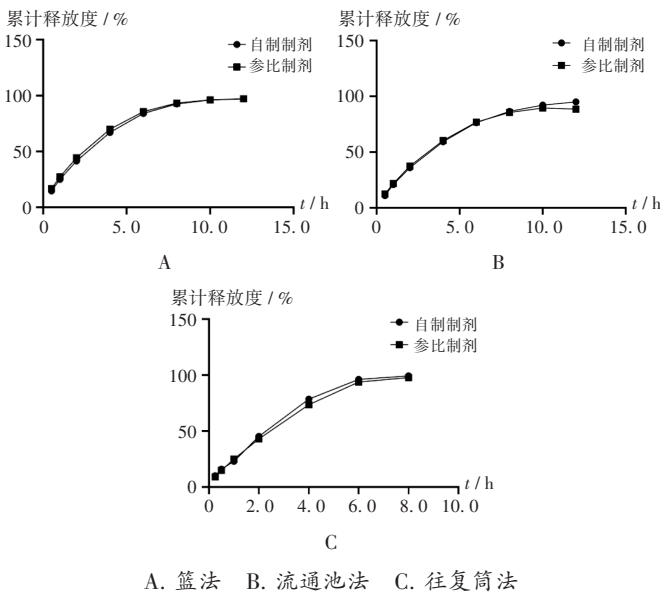


图 2 盐酸羟考酮缓释片自制制剂与参比制剂的溶出曲线

A. Basket method B. Flow - through cell method C. Reciprocating cylinder method

Fig. 2 Dissolution curves of self - developed preparation and reference preparation of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets

流通池法:流通池法通过溶剂循环, 对药物进行冲刷, 使其顺利溶出, 不存在黏附影响。在流通池法中, 样品是持续溶出的, 流出液体不断被新介质替换, 故按如下公式计算累计释放度 (Q_t), $Q_t(\%) = (C_t \times V) / D \times 100\%$ 。式中, C_t 为 t 时收集溶液中药物的质量浓度 (mg / mL); V 为流通介质总体积 (mL); D 为样品中药物标示量 (mg)。采用闭环式系统, 释放介质为 pH 1.2 盐酸氯化钠溶液 900 mL, 温度为 37°C , 活塞泵流速为 $4.0 \text{ mL} / \text{min}$, 载样加 1 mm 玻璃珠 1.5 g。分别于 0.5, 1.0, 2.0, 4.0,

6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h 时各取样 5 mL, 同时补充等体积释放介质。结果盐酸羟考酮缓释片自制制剂和参比制剂均持久且恒定释放, 8.0 h 内的累计释放度均超过 85%, 各时间点的 $RSD < 6\%$, f_2 为 76.4, 表明盐酸羟考酮缓释片自制制剂和参比制剂的释药行为相似。溶出曲线见图 2 B。

往复筒法: 往复筒法通过垂直运动的固液剪切力使药物顺利溶出, 其运动方式类似崩解仪, 接近人体胃肠道蠕动情况。在往复筒法中, 每次取样会导致介质体积减少, 需补充等体积新介质, 故按“篮法”项下公式计算累计释放度。采用单排管试验方式, 释放介质为 pH 1.2 盐酸氯化钠溶液 250 mL, 温度为 37 °C, 往复频率为 20 dpm, 上下筛网为 40 目不锈钢材质。分别于 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 h 时各取样 5 mL, 同时补充等体积释放介质。结果盐酸羟考酮缓释片 6.0 h 内的累计释放度均超过 85%, 释放速率较篮法和流通池法更快, 各时间点的 $RSD < 7\%$, f_2 为 74.1, 表明盐酸羟考酮缓释片自制制剂和参比制剂的释药行为相似。溶出曲线见图 2 C。

2.4 体内药代动力学研究

血药浓度 - 时间曲线: 适应性饲养 1 周后, 6 只新西兰大白兔在给药前禁食 12.0 h, 自由饮水, 随机分为自制制剂组和参比制剂组, 各 3 只, 分别灌胃盐酸羟考酮缓释片自制制剂和参比制剂 1 片 (40 mg)。分别于给药后 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0 h 时于耳缘静脉采血 0.5 mL, 置含肝素钠的采血管中, 离心 (转速为 8 000 r/min) 5 min, 取上清液, 再离心 (转速为 8 000 r/min) 5 min, 再取上清液, -20 °C 保存, 备用。采用 PK Solver 2.0 软件, 以非房室模型处理各组大白兔的血药浓度 - 时间数据。结果盐酸羟考酮自制制剂和参比制剂的血药浓度 - 时间曲线一致, 详见图 3。

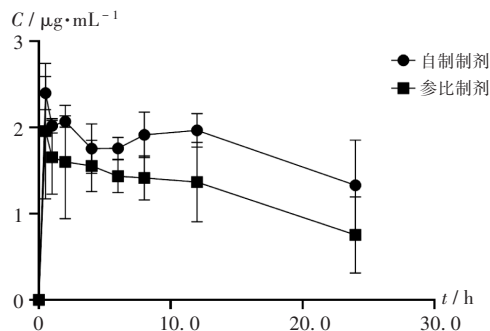


图 3 盐酸羟考酮缓释片自制制剂与参比制剂的血药浓度 - 时间曲线
Fig. 3 Plasma concentration - time curves of self - developed preparation and reference preparation of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets

药代动力学参数: 达峰时间 (t_{max})、峰浓度 (C_{max})、血药浓度 - 时间曲线下面积 (AUC_{0-t})、半衰期 ($t_{1/2}$) 等药

代动力学参数见表 2, 表明自制制剂组的药物吸收速率更快, 吸收量更大, 在体内的总暴露量更大, 药效持续时间更长。可见, 盐酸羟考酮缓释片自制制剂能通过恒定释放提高药效, 并通过减少给药频率提升患者用药的便利性和依从性。

表 2 盐酸羟考酮缓释片自制制剂与参比制剂的药代动力学参数 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 The pharmacokinetic parameters of self - developed preparation and reference preparation of Oxycodone Hydrochloride Sustained - Release Tablets ($\bar{X} \pm s$)		
药代动力学参数	参比制剂	自制制剂
$t_{1/2}$ (h)	20.93 ± 13.27	39.71 ± 33.80
t_{max} (h)	0.67 ± 0.29	0.50 ± 0.00
C_{max} (μg / mL)	2.13 ± 0.53	2.40 ± 0.19
AUC_{0-t} [(μg / mL) · h]	30.31 ± 8.78	42.33 ± 5.79

2.5 体内外相关性研究

在 IVIVC 模型建立中, 本研究中通过回归分析法对体内外数据进行拟合发现, 不同体外溶出方法中, 篮法所得溶出曲线与体内累计吸收曲线表现出较高的相关性 ($r > 0.95$), 表明体外释放与体内吸收有显著线性相关性。这种相关性符合 A 级体内外相关性, 即体外溶出曲线与体内吸收曲线的点对点对应关系最强, 可用于预测体内吸收情况。本研究中还发现, 往复筒法和流通池法虽也能反映药物的体外溶出行为, 但与体内数据的相关性较篮法稍弱。故篮法被证明是预测盐酸羟考酮缓释片体内吸收的最佳方法。

3 讨论

不同体外溶出方法对盐酸羟考酮缓释片的释放速率与释放曲线形态存在一定差异。HUGHEY 等^[17]指出, 溶出设备的流体动力学特征直接影响缓释制剂的释放速率和溶出曲线形态。本研究结果显示, 篮法与流通池法的释放曲线较往复筒法平缓, 能较真实地模拟药物在胃肠道环境中持续释放的过程; 往复筒法因其运动方式类似人体胃肠道蠕动, 使药物释放速率相对较快。故篮法在本研究中表现出较高的 IVIVC 相关性, 可能归因于其介质流动模式更接近实际体内环境, 能较准确地反映药物释放与吸收的线性关系。

RODRIGUES 等^[18]研究发现, 采用热熔挤出技术制备的盐酸羟考酮缓释片可显著改善药物的溶出控制与血药浓度稳定性。本研究中药代动力学研究结果显示, 自制制剂和参比制剂的血药浓度 - 时间曲线基本一致, 自制制剂的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 略高于参比制剂, 提示其生物利用度更高。这可能与自制制剂采用的聚氧乙烯基质及热熔挤出技术有关, 该技术能形成致密的缓释

骨架,实现药物的稳定释放。

本研究结果从体内外数据的一致性上验证了这一点,表明所建立的缓释系统具有良好的可预测性与药效持续性。建立良好的 IVIVC 模型不仅有助于预测药物在体内的吸收行为,还可用于制剂处方优化、仿制药一致性评价及生物等效性豁免。本研究中获得的高相关性 A 级 IVIVC 模型为盐酸羟考酮缓释片的进一步开发提供了参考。HUANG 等^[19]研究发现,A 级 IVIVC 模型可在生物等效性研究中替代部分临床试验,减少动物与人体实验次数,从而降低研发成本,缩短开发周期。本研究结果表明,篮法作为 IVIVC 建立的体外模型具有良好的可行性与推广价值。

尽管本研究中系统地验证了自制制剂和参比制剂在体内外的相关性,但仍存在如下局限性。1) 样本量较小($n=6$),动物个体差异可能影响结果的稳定性与统计学可靠性。2) 仅选用雌性新西兰大白兔作为实验对象,未考察性别差异对药代动力学的影响。但也有研究表明,性别、代谢酶表达及肠道转运蛋白差异可能影响阿片类药物的吸收与代谢^[20]。3) 仅在 pH 1.2 盐酸氯化钠溶液介质下进行溶出试验,未考虑胃肠道 pH 变化及食物的影响,临床使用中可能影响药物释放速率与生物利用度。未来研究可采用不同 pH 条件及模拟胃肠道动力模型,以提高 IVIVC 模型的外推性。可引入不同性别及体质量梯度的动物样本,进一步验证药代动力学参数的普适性;采用不同 pH 梯度(1.2, 4.5, 6.8)及动态溶出系统(如 biorelevant 介质)模拟胃肠道环境的变化,建立更贴近临床的 IVIVC 模型;基于本研究中建立的 IVIVC 模型,开展健康志愿者及患者的生物等效性验证试验,以验证模型的预测准确性;进一步研究聚合物比例、挤出温度及成型工艺对药物释放与防滥用性能的影响,为实现缓释与安全性的平衡提供理论依据。

综上所述,本研究为盐酸羟考酮缓释片的制剂评价和质量一致性研究提供了可靠的实验依据,并验证了篮法在建立 IVIVC 模型中的优势。未来将通过扩大样本量、优化溶出体系及临床验证,进一步完善体内外相关性模型,为国内缓释制剂的开发提供参考。

参考文献

- [1] 娄方丽,田 辉. 癌症病人疼痛管理态度研究进展[J]. 护理研究,2017,31(36):4591-4595.
- [2] WANG YX, XING LG. Role of Oxycodone Hydrochloride in Treating Radiotherapy - Related Pain [J]. Pain Res Manag, 2020,2020:7565962.
- [3] 李 倩,罗 健. 阿片类药物治疗慢性中、重度癌痛研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2011,17(2):116-119.
- [4] ZHOU QE, ZHANG ZW, LONG SK, et al. Opioids in cancer: The κ - opioid receptor (Review) [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(2):44.
- [5] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J]. 临床麻醉学杂志,2014,30(5):511-513.
- [6] 万 敏,许美霞. 盐酸羟考酮通过 JNK / p38MAPK 信号通路调控异丙肾上腺素诱导的心肌细胞凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志,2020,40(5):1055-1059.
- [7] MASSALY N, MORÓN JA. Pain and opioid systems, implications in the opioid epidemic [J]. Curr Opin Behav Sci, 2019, 26:69-74.
- [8] KIBBE AH, FRANKO TS, SHAH VM. Oxycodone hydrochloride immediate - release analgesic for managing severe pain: abuse - deterrent formulations [J]. Ther Clin Risk Manag, 2018,14:779-782.
- [9] 周 佳,于 森,温美强,等. 布洛芬缓释干混悬剂的制备及大鼠体内药代动力学研究[J]. 沈阳药科大学学报,2021, 38(2):123-132.
- [10] 夏欣欣,韩黎丽,邓文英,等. 盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌痛临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014, 28(1):91-92.
- [11] 刘海波,胡大勇,周 娟,等. 盐酸羟考酮缓释片不同给药途径治疗中重度癌痛的临床观察[J]. 现代肿瘤医学, 2018,26(12):1917-1921.
- [12] 徐冬羽,屠锡德. 口服水凝胶骨架片的研究进展[J]. 药学进展,2002,26(1):10-15.
- [13] 王 维,王 博,连潇嫣,等. 口服缓释制剂体内外相关性评价方法研究进展[J]. 药物评价研究,2011,34(5):380-383.
- [14] 杜 丽,杜 艳,李 宇. 2019-2021 年某三甲肿瘤专科医院门诊麻醉药品使用情况分析[J]. 中国药物与临床, 2023,23(4):257-260.
- [15] 王佳瑜,高梓真,许向阳,等. 盐酸羟考酮缓释片的制备及防滥用性能评估[J]. 中国药业,2023,32(19):17-21.
- [16] 刘新颖,许向阳,曾令高,等. 盐酸羟考酮缓释片体外释药特性研究[J]. 中国药业,2023,32(16):52-56.
- [17] HUGHEY JR, KEEN JM, BROUGH C, et al. Thermal processing of a poorly water - soluble drug substance exhibiting a high melting point: The utility of KinetiSol Dispersing [J]. Int J Pharm, 2011,419(1/2):222-230.
- [18] RODRIGUES LA, FIGUEIRAS A, VEIGA F, et al. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013, 103:642-651.
- [19] HUANG YP, YU Q, CHEN ZJ, et al. *In vitro* and *in vivo* correlation for lipid - based formulations: Current status and future perspectives[J]. Acta Pharm Sin B, 2021,11(8):2469-2487.
- [20] KIRCHHEINER J, SCHMIDT H, TZVETKOV M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra - rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication [J]. Pharmacogenomics J, 2007,7(4):257-265.

(收稿日期:2024-11-08;修回日期:2025-07-12)