

盐酸右美托咪定舌下片的制备及体内外评价

熊依铭¹, 胡华胜², 金 犖^{1*}

1. 江苏海洋大学 药学院, 江苏 连云港 220015

2. 江苏谛奇医药科技有限公司, 江苏 徐州 221006

摘要: 目的 制备盐酸右美托咪定舌下片并评价其关键质量。方法 选择粉末直压法、泡腾法、升华法制备盐酸右美托咪定舌下片, 通过休止角、卡尔系数评价中间体颗粒性能; 以脆碎度、含量及含量均匀度、溶出度、崩解时限、润湿时间和吸水比等片剂关键质量属性以及离体口腔黏膜稳态渗透速率评价处方及工艺的合理性; 比较盐酸右美托咪定舌下片与市售注射液在比格犬体内的药动学差异。结果 中间体混合粉末具有良好的流动性; 样品脆碎度、含量及含量均匀度均良好; 采用升华法制备的样品释放最快, 在同种工艺条件下, 当处方中交联羧甲基纤维素钠与羧甲基淀粉钠比例为1:3时, 样品的释放速率最快; 各处方均能在5 min内完全崩解, 采用升华法制备的样品崩解最快, 泡腾法次之; 各处方样品完全润湿所需的时间与其完全崩解所消耗的时间成正比, 各样品吸水比无明显差异; 采用升华法制备的样品体外稳态渗透速率较大, 当处方中交联羧甲基纤维素钠与羧甲基淀粉钠比例为1:3时, 稳态渗透速率最大; 舌下给药后比格犬体内 t_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 分别为 (48.0 ± 12.6) min、 (5.6 ± 0.5) ng·mL⁻¹、 (8.7 ± 0.9) ng·min·mL⁻¹, 与iv给药相比, 盐酸右美托咪定舌下片的生物利用度为85.29%, C_{max} 降低约15%, 但 t_{max} 明显延长。结论 采用升华法制备的盐酸右美托咪定舌下片处方和制备工艺合理, 质量可控, 体外稳态渗透速率最好, 绝对生物利用度为85.29%, 与注射液生物不等效, 可以通过改变规格来解决。

关键词: 盐酸右美托咪定; 舌下片; 处方; 稳态渗透速率; 药动学

中图分类号: R944.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)04-0719-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.015

Preparation and evaluation *in vitro* and *in vivo* of dexmedetomidine hydrochloride sublingual tablets

XIONG Yiming¹, HU Huasheng², JIN Jian¹

1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 220015, China

2. Jiangsu Diqi Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Xuzhou 221006, China

Abstract: Objective To prepare dexmedetomidine hydrochloride sublingual tablets and to evaluate its key quality. **Methods** Dexmedetomidine hydrochloride sublingual tablets was prepared by powder direct pressing method, effervescence method and sublimation method. The particle properties of the intermediate were evaluated by Angle of retest and Karl coefficient. The rationality of prescription and process was evaluated by the key quality attributes of tablets, such as friability, content and content uniformity, dissolution, disintegrating time, wetting time and water absorption ratio, as well as the steady penetration rate of oral mucosa *in vitro*. The pharmacokinetic differences between sublingual tablets and injection of dexmedetomidine hydrochloride were compared in beagle dogs. **Results** The intermediate mixed powder had good flow performance. The friability, content and content uniformity of the samples were all good. The release rate of the sample prepared by sublimation method was the fastest. Under the same conditions, the release rate of the sample was the fastest when the ratio of sodium carboxymethyl cellulose and sodium carboxymethyl starch in the prescription was 1:3. All the formulas could completely disintegrate within 5 min. The samples prepared by sublimation method had the fastest disintegration, followed by bubbling method. The time required for complete wetting of each prescription sample was proportional to the time consumed for complete disintegration, and there was no significant difference in water absorption ratio of each sample. The steady-state osmosis rate of the sample prepared by sublimation method was higher than that of the sample prepared by sublimation method. The steady-state osmosis rate was the highest when the ratio of

收稿日期: 2021-09-09

第一作者: 熊依铭, 女, 硕士研究生, 研究方向为经口腔黏膜吸收的药物制剂研究。Tel: 18327864320 E-mail: diqipharmj@163.com

*通信作者: 金 犖, 男, 讲师, 硕士生导师, 研究方向为改良型药物制剂研究。Tel: 13775886510 E-mail: 2019000016@jou.edu.cn

sodium carboxymethyl cellulose and sodium carboxymethyl starch in the prescription was 1 : 3. After sublingual administration, t_{max} , C_{max} and AUC_{0-t} in beagle dogs were (48.0 ± 12.6) min, (5.6 ± 0.5) ng·mL⁻¹ and (8.7 ± 0.9) ng·min·mL⁻¹, respectively. Compared with iv administration, the bioavailability of dexmedetomidine hydrochloride sublingual tablet was 85.29%. C_{max} decreased by about 15%, but t_{max} increased significantly. **Conclusion** Dexmedetomidine hydrochloride sublingual tablet prepared by sublimation method has reasonable prescription and preparation process, controllable quality, best steady-state infiltration rate in vitro and absolute bioavailability of 85.29%, which is not equivalent to injection, and can be solved by changing specifications.

Key words: dexmedetomidine hydrochloride; sublingual tablets; prescription; penetration rate; pharmacokinetics

盐酸右美托咪定是一种新型高选择性 α_2 肾上腺能受体激动剂,其结构与可乐定相似,但与 α_2 肾上腺能受体的亲和力是可乐定的8倍^[1]。相对于可乐定而言,盐酸右美托咪定对肾上腺能受体 α_2A 及 α_2C 的选择性更强^[2],具有较好的镇静、镇痛、抗焦虑、抗炎等作用^[3-5]。

目前已上市右美托咪定制剂的剂型为注射剂,用于全麻患者气管插管或机械通气手术时的镇静^[4],但其临床给药不方便,患者顺应性较差,尤其不适宜小儿给药^[5]。2019年,恒瑞公司研发的右美托咪定鼻喷雾剂获国家药品监督管理局(NMPA)优先审评并获批,适应症为临床手术前或诊断检测前的儿童镇静,表明本品在非注射途径给药方面具有较强的优势。国内外研究均发现,经鼻滴注盐酸右美托咪定能有效地缓解患儿术前焦虑情绪^[6-7],这种无创给药方式显著提高了给药依从性,但喷雾剂处方工艺复杂,生产成本过高,且临床应用繁琐,不宜准确控制剂量。口腔黏膜与鼻黏膜生理通透性较为相似,且与鼻腔黏膜相比,口腔黏膜中酶的活性更低,更有利于避免药物的降解和代谢,因此将本品开发为口腔黏膜给药剂型具有一定临床意义。本研究旨在以右美托咪定注射液为参比制剂,开发与参比制剂体内疗效相当的右美托咪定舌下给药剂型,为临床增加一种新的给药途径。

1 材料

1.1 药物与主要试剂

盐酸右美托咪定(江苏恩华药业股份有限公司,批号D07-20180801,质量分数100.2%);右美托咪定-d4-L-酒石酸盐(美国Sigma公司,批号DEMT0814191,质量分数100.9%);盐酸右美托咪定注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批号20190602);交联羧甲基纤维素钠(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号20190301);羧甲基淀粉钠(湖州展望药业有限公司,批号20180131);甘露醇(法国罗盖特公司,批号E230D);无水枸橼酸(湖南新绿方药业有限公司,批号18032001);碳酸氢钠(南昌白云药业有限公司,批号20180404);糖精

钠(湖南华纳药厂股份有限公司,批号180201);硅化微晶纤维素(德国JRS公司,批号P9S8575);硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司,批号20191008);生理盐水(安徽双鹤药业有限责任公司,批号1402070821);樟脑为化学纯,来源于国药集团化学试剂有限公司;水为超纯水,甲醇、乙腈均为色谱纯,甲酸、氨水、醋酸乙酯均为分析纯。

1.2 主要仪器

XP-105电子天平(瑞士梅特勒公司);YP1002N型电子天平、YP6001N型电子天平(上海精密科学仪器有限公司);HS-20D型三维运动混合机(江苏星星干燥设备有限公司);ZP-10A旋转压片机(配制6 mm平斜冲模,北京国药龙立科技有限公司);ZB-1E型智能崩解仪、YD-35型智能片剂硬度仪(天津市天大天发科技有限公司);DZG-6020型真空干燥箱(上海森信实验仪器有限公司);BT-1000粉体综合特性测试仪(丹东百特仪器有限公司);FE20型实验室PH计、XSC105DU分析天平、AL-104分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];SOTAX AT7自动溶出仪(瑞士力扬公司);LC-20AD岛津液相色谱仪(日本岛津公司);Mixmate Vortex-Genie-2 G-560涡旋仪(美国VWR公司);5417R/5810R离心机(Eppendorf Scientific Industries);岛津UFLC 30-AD XR超快速液相(岛津公司);API-5000三重四级杆质谱仪(美国应用生物系统公司);Driect-Q5超纯水机(Millipore公司)。

1.3 药物与主要试剂

比格犬8只,雌雄各半,体质量8~11 kg,来自南京亚东实验动物研究中心,实验动物生产许可证号SCXK(京)2012-0001。

2 方法与结果

2.1 处方组成和制备工艺

2.1.1 粉末直压法制备工艺 以甘露醇、硅化微晶纤维素为填充剂,交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠为崩解剂,糖精钠为矫味剂,硬脂酸镁为润滑剂,将处方量(处方组成见表1)下盐酸右美托咪定与上述除硬脂酸镁外的辅料过40目筛网5遍,加硬

表1 处方组成
Table 1 Composition

| 样品制备方 法及编号 | 盐酸右美 托咪定/mg | 甘露 醇/mg | 羧甲基淀 粉钠/mg | 交联羧甲基 纤维素钠/mg | 硅化微晶 纤维素/mg | 无水枸 橼酸/mg | 碳酸氢 钠/mg | 糖精 钠/mg | 樟脑/ mg | 硬脂酸 镁/mg | 总质 量/mg | |
|---------------|----------------|------------|---------------|------------------|----------------|--------------|-------------|------------|-----------|-------------|------------|-----|
| 粉末直 压片法 | F1 | 0.2 | 83.8 | 6.0 | / | 7.5 | / | / | 1.5 | / | 1 | 100 |
| | F2 | 0.2 | 83.8 | 4.5 | 1.5 | 7.5 | / | / | 1.5 | / | 1 | 100 |
| | F3 | 0.2 | 83.8 | / | 6.0 | 7.5 | / | / | 1.5 | / | 1 | 100 |
| 泡腾片 法 | F4 | 0.2 | 47.8 | 6.0 | / | 7.5 | 15 | 21 | 1.5 | / | 1 | 100 |
| | F5 | 0.2 | 47.8 | 4.5 | 1.5 | 7.5 | 15 | 21 | 1.5 | / | 1 | 100 |
| | F6 | 0.2 | 47.8 | / | 6.0 | 7.5 | 15 | 21 | 1.5 | / | 1 | 100 |
| 升华片 法 | F7 | 0.2 | 73.8 | 6.0 | / | 7.5 | / | / | 1.5 | 10 | 1 | 100 |
| | F8 | 0.2 | 73.8 | 4.5 | 1.5 | 7.5 | / | / | 1.5 | 10 | 1 | 100 |
| | F9 | 0.2 | 73.8 | / | 6.0 | 7.5 | / | / | 1.5 | 10 | 1 | 100 |

脂酸镁后摇匀,以配有6 mm平斜冲模的旋转压片机压片,即得。

2.1.2 泡腾法制备工艺 以甘露醇、硅化微晶纤维素为填充剂,交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠为崩解剂,糖精钠为矫味剂,无水枸橼酸、碳酸氢钠为泡腾剂,硬脂酸镁为润滑剂,将处方量(处方组成见表1)下盐酸右美托咪定与上述除硬脂酸镁外的辅料过40目筛网5遍,加硬脂酸镁后摇匀,旋转压片机压片,即得。

2.1.3 升华法制备工艺 以甘露醇、硅化微晶纤维素为填充剂,交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠为崩解剂,糖精钠为矫味剂,樟脑为升华剂,硬脂酸镁为润滑剂,将处方量(处方组成见表1)下盐酸右美托咪定与上述除硬脂酸镁外的辅料过40目筛网5遍,加硬脂酸镁,摇匀,旋转压片机压片后置真空干燥箱60℃干燥12 h,备用。

2.2 制剂特性评价

2.2.1 颗粒性能评价 (1)休止角:用三脚架将漏

斗置于适当的垂直高度,在其正下方放置一张纸,将混合粉末倒入漏斗中,让其自由下落,测量混合粉末堆积形成锥形料堆的半径(r)和高度(h),通过 $\tan\Phi=h/r$,计算休止角 Φ 。

(2)卡尔系数:称取一定质量的混合粉末倒入量筒(100 mL),记录混合粉末的体积,混合粉末的质量与其体积的比值即为堆密度;数次敲击刻度量筒,记录敲击后物料的体积,混合粉末的质量与敲实后混合粉末的体积比即为振实密度。振实密度与堆密度的差值除以振实密度即为混合粉末的卡尔系数。

F1~F9混合粉末具有良好的流动性能,符合优良流体的要求标准,能为后续压片工艺提供流动性能较好的混合颗粒。结果见表2。

2.2.2 脆碎度测定 称取处方下样品各约6.5 g,置脆碎度测定仪,转速为25 r·min⁻¹,转动4 min,取出,称质量,计算减失比例。结果显示,脆碎度数据有微小变化但所有结果仍处于规定限度范围之内,各

表2 混合粉末特性($\bar{x}\pm s, n=3$)Table 2 Characteristics of powder blends ($\bar{x}\pm s, n=3$)

| 处方 | $\Phi/^\circ$ | 堆密度/(g·mL ⁻¹) | 振实密度/(g·mL ⁻¹) | 卡尔系数/% | 脆碎度/% |
|----|---------------|---------------------------|----------------------------|------------|-----------|
| F1 | 34.42±0.10 | 0.57±0.01 | 0.69±0.02 | 17.32±0.17 | 0.31±0.02 |
| F2 | 33.83±0.06 | 0.57±0.02 | 0.71±0.01 | 19.26±0.20 | 0.46±0.01 |
| F3 | 33.59±0.10 | 0.58±0.01 | 0.70±0.02 | 16.76±0.15 | 0.46±0.03 |
| F4 | 33.60±0.10 | 0.56±0.02 | 0.71±0.01 | 20.56±0.22 | 0.61±0.02 |
| F5 | 33.43±0.06 | 0.56±0.01 | 0.71±0.01 | 20.23±0.19 | 0.46±0.02 |
| F6 | 33.37±0.10 | 0.56±0.02 | 0.69±0.01 | 18.66±0.19 | 0.61±0.01 |
| F7 | 33.62±0.06 | 0.58±0.03 | 0.71±0.02 | 18.48±0.18 | 0.45±0.02 |
| F8 | 32.81±0.10 | 0.57±0.02 | 0.71±0.01 | 19.09±0.17 | 0.31±0.03 |
| F9 | 32.63±0.06 | 0.58±0.02 | 0.70±0.02 | 17.26±0.20 | 0.33±0.02 |

处方的脆碎度均小于1.0%，表明样品均具有良好的机械强度。结果见表2。

2.2.3 含量及含量均匀度评价 色谱条件与系统适用性试验^[8]：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Inertsustain C₁₈柱，250 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相为0.03 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液(取磷酸二氢钾4.08 g，加水1 000 mL使溶解，加三乙胺2.0 mL，摇匀)-乙腈(65:35)；体积流量为1.0 mL·min⁻¹；柱温为35℃；检测波长为220 nm。理论板数按右美托咪定峰计算应不低于2 000。

取本品1片，用流动相溶解并稀释成右美托咪定质量浓度约为0.1 mg·mL⁻¹的溶液，滤过，精密量取续滤液20 μL，注入液相色谱仪，记录色谱图；另精密称取盐酸右美托咪定对照品适量，用流动相溶解并稀释制成右美托咪定质量浓度约为0.1 mgmL⁻¹的溶液，作为对照品溶液，同法测定，计算供试品含量。照上述方法平行测定10次，计算供试品含量均匀度(A+2.2S)^[9]。测定结果显示，各处方样品的质量分数保持在98%~100.5%，含量均匀度均小于15，表明采用拟定的处方和工艺制备的样品含量及含量均匀度均符合要求。结果见表3。

2.2.4 溶出度测定 取1片样品，以pH值为6.8的磷酸盐缓冲溶液为溶出介质，介质体积为500 mL，转速为50 r·min⁻¹，介质温度为(37.0±0.5)℃，分别在1、3、5、7、10、15 min时取样5 mL(同时补充等体积等温度的溶出介质)，滤过，取续滤液作为供试品溶液；精密称定盐酸右美托咪定适量，用溶出介质溶解并稀释成右美托咪定质量浓度为0.4 μgmL⁻¹的溶液，作为对照品溶液。精密移取上述溶液各100 μL，按照“2.2.3”项色谱条件测定，计算不同时间点的累积溶出率。测定结果显示，采用升华法制备

表3 含量及含量均匀度测定结果

| 处方 | 质量分数/% | 含量均匀度 |
|----|--------|-------|
| F1 | 99.56 | 3.21 |
| F2 | 99.68 | 2.94 |
| F3 | 100.21 | 2.22 |
| F4 | 98.97 | 4.51 |
| F5 | 99.16 | 4.68 |
| F6 | 98.96 | 5.98 |
| F7 | 98.99 | 3.28 |
| F8 | 99.01 | 4.02 |
| F9 | 98.24 | 3.01 |

的样品释放最快；在同种工艺条件下，当处方中交联羧甲基纤维素钠与羧甲基淀粉钠比例为1:3时，样品的释放速率最快。结果见表4。

2.2.5 崩解时间的测定 取1片，依照《中国药典》2020版四部通则0921崩解时限检查法测定。结果显示，各处方均能在5 min内完全崩解，其中，采用升华法制备的样品崩解消耗时间最短，泡腾法次之，直压法制备的样品完全崩解所需要时间最长，结果见表5。

2.2.6 润湿时间和吸水比测定 参考文献报道^[10-11]，取10 mL pH 6.8缓冲溶液作为人工唾液倒入有盖培养皿中，取1张直径8 cm的棉纸折叠2次后置于上述培养皿中，取1片样品(质量已知)置于上述棉纸上，记录样品完全润湿的时间和重量，样品完全润湿前后质量变化与润湿前质量的比值即为吸水比。分析结果显示，各处方所制备舌下片完全润湿所需的时间与其完全崩解所消耗的时间有显著对应关系，即润湿时间越长，崩解时间亦越长，而各处方所制备舌下片的吸水比无明显差异。结

表4 累积溶出率($\bar{x}\pm s, n=12$)Table 4 Cumulative dissolution ($\bar{x}\pm s, n=12$)

| 处方 | 累积溶出率/% | | | | | |
|----|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 min | 3 min | 5 min | 7 min | 10 min | 15 min |
| F1 | 55.2±1.2 | 79.6±1.6 | 89.2±0.7 | 98.9±0.6 | 100.5±1.2 | 98.9±1.2 |
| F2 | 49.8±1.1 | 80.9±1.9 | 90.6±0.9 | 98.2±0.8 | 99.9±2.0 | 99.8±0.9 |
| F3 | 56.4±2.1 | 81.2±0.9 | 92.5±0.9 | 99.5±0.5 | 99.9±1.3 | 100.2±0.4 |
| F4 | 61.2±1.4 | 86.5±2.2 | 98.2±1.4 | 99.6±1.2 | 98.9±0.3 | 99.6±0.1 |
| F5 | 79.1±2.2 | 96.9±1.1 | 99.1±1.1 | 100.1±2.2 | 99.6±0.4 | 100.5±0.2 |
| F6 | 70.2±1.9 | 89.6±1.3 | 96.9±1.0 | 99.6±1.4 | 98.9±0.9 | 99.6±0.9 |
| F7 | 86.4±0.8 | 98.2±1.9 | 99.1±1.0 | 98.7±1.6 | 100.2±0.3 | 98.7±1.8 |
| F8 | 89.6±2.4 | 98.7±1.6 | 99.8±1.9 | 100.1±2.3 | 99.6±1.0 | 99.9±0.5 |
| F9 | 88.2±1.4 | 99.6±0.5 | 100.1±0.3 | 100.0±0.9 | 98.9±1.1 | 99.1±0.4 |

表5 崩解时限、润湿时间及吸水比测定结果
Table 5 Characteristics of disintegration time, wetting time and water absorption ratio

| 处方 | 崩解时间/s | 润湿时间/s | 吸水比/% |
|----|--------|--------|-------|
| F1 | 78.12 | 100.21 | 1.91 |
| F2 | 52.54 | 80.12 | 1.96 |
| F3 | 69.51 | 90.45 | 1.61 |
| F4 | 48.51 | 80.12 | 1.86 |
| F5 | 32.45 | 64.51 | 1.91 |
| F6 | 40.56 | 70.33 | 1.71 |
| F7 | 32.45 | 59.41 | 1.81 |
| F8 | 27.54 | 49.58 | 2.21 |
| F9 | 30.98 | 60.01 | 1.71 |

果见表5。

2.2.7 体外稳态渗透速率 将电休克的猪口颊小心取下,用生理盐水冲洗干净,仔细去除黏膜下组织,分离出厚度600~800 μm的黏膜层,置于pH值7.8的磷酸盐缓冲液中备用。

应用Franz扩散池(12通道),药物池为人工唾液(2 mL),接收池为生理盐水(10 mL)。置于配备磁力搅拌功能的37 °C恒温水浴锅中,为避免封闭的接收池形成浓度梯度,在接收池中放置磁力搅拌子,转速为500 r·min⁻¹。

取各处方片剂12片(规格0.2 mg)分别置于药物池,系统稳定后开启实验,分别于1、2、3、4、5、6、7 h末取样1 mL(同时补充等体积等温的接收介质),过10 μm滤膜,取滤液作为供试品溶液,按照“2.2.3”项色谱条件测定,计算药物的累计渗透量,计算药物的稳态渗透速率(P)。

$$P = \Delta Q / A \Delta t$$

ΔQ 为 Δt 时间内累计透过黏膜的药物量; A 为药物透过黏膜的有效面积

结果见表6,不同处方制备的舌下片的 P 明显不同,F7~F9的体外 P 值明显大于F1~F6,其中,F8的体外 P 略大于F7、F9。

2.2.8 体内药动学研究 以市售盐酸右美托咪定注射液为参比制剂,以按照处方F8所制备盐酸右美托咪定舌下片为受试制剂,比较2者在比格犬体内药动学参数的差异。

(1)色谱和质谱条件^[12]:Hypersil GOLD C₁₈色谱柱(50 mm×2.1 mm,3 μm,Thermo Scientific);柱温25 °C;流动相为:0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B);梯度洗脱:0~0.5 min,5% B;0.5~2.0 min,5%→80% B;2.0~2.1 min,80%→5% B;2.1~3.0 min,5% B;体积

表6 各处方所制备舌下片的 $P(n=12, \Delta t=7 \text{ h})$
Table 6 P for each formulation ($n=12, \Delta t=7 \text{ h}$)

| 处方 | $P/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$ |
|----|--|
| F1 | 3.695 5 |
| F2 | 4.008 2 |
| F3 | 3.938 6 |
| F4 | 4.695 1 |
| F5 | 4.124 3 |
| F6 | 4.963 6 |
| F7 | 5.791 1 |
| F8 | 5.968 2 |
| F9 | 5.841 6 |

流量为0.4 mL·min⁻¹。质谱参数如下:喷雾电压4.5 kV,离子源温度300 °C,气帘压力206.84 kPa,雾化器气体压力344.74 kPa,加热器气体压力344.74 kPa,右美托咪定的去集束电压(DP)、入口电压(EP)、碰撞能量(CE)、碰撞室出口电压(CXP)分别为66、14、25、55 V,盐酸右美托咪定 m/z 201.1→95.0,右美托咪定-*d4-L*-酒石酸盐 m/z 204.9→99.0。

(2)样品采集与处理:采取单次给药、交叉试验设计,每只比格犬依照随机顺序舌下给予F8自制盐酸右美托咪定舌下片(含盐酸右美托咪定0.2 mg)和iv给予市售盐酸右美托咪定注射液2 mL(含盐酸右美托咪定0.2 mg),分别于给药前及给药后2、5、10、15、20、30、45、60、90、120、240 min采血。在设定的时间点从每只动物静脉留置针处采血约1 mL至含抗凝剂K2EDTA的采血管中,经4 °C、3 000 r·min⁻¹离心15 min获得血浆。取血浆样品100 μL,依次加入内标溶液(右美托咪定-*d4-L*-酒石酸盐1.0 μg·mL⁻¹ 10 μL、醋酸乙酯550 μL)涡流混合,往复振荡10 min后,4 °C、14 000 r·min⁻¹离心5 min,取有机相层,用氮气流(40 °C)吹干后,残留物用100 μL甲醇溶解,涡流混合,取10 μL进样分析。

(3)数据处理:使用LC-MS/MS定量分析方法测定血浆样品中盐酸右美托咪定的浓度,用WinNonLin(6.3版,Pharsight)软件,按照非房室模型计算药动学参数,见表7。结果显示,与iv给药相比,盐酸右美托咪定舌下片的生物利用度为85.29%, C_{\max} 降低约15%,但 t_{\max} 明显延长,上述暴露差异可以通过改变舌下片的规格来解决,从而达到与盐酸右美托咪定注射途径给药的生物等效。

3 讨论

本研究采用3种方式制备盐酸右美托咪定舌下

表7 盐酸右美托咪定舌下片与注射液的药动学参数($n=8$)
Table 7 Pharmacokinetic parameters of dexmedetomidine hydrochloride sublingual tablet and injection ($n=8$)

| 参数 | 单位 | 参比制剂 | 受试制剂 | 比值/% |
|-------------|---|----------|-----------|--------|
| C_{max} | $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 6.6±0.6 | 5.6±0.5 | 84.85 |
| t_{max} | min | 39.2±8.2 | 48.0±12.6 | 122.45 |
| AUC_{0-t} | $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$ | 10.2±0.7 | 8.7±0.9 | 85.29 |
| $t_{1/2}$ | h | 1.6±0.3 | 2.3±4.0 | 143.75 |

片,关键质量属性考察结果表明,采用升华法制备的样品各项制剂质量属性最优,工艺稳定,体外稳态渗透速率最好,体内药动学研究结果表明,所制备的舌下片的绝对生物利用度为85.29%,与注射液生物不等效。

口服固体制剂给药方便,制剂生产成本较为低廉,是大多数患者的首选用药途径。目前,口服固体制剂主要以片剂和胶囊为主,一般需要患者含水吞服,然而吞咽困难等问题是导致患者依从性差的主要原因^[13]。尤其儿童在服用固体制剂时,吞咽困难可能会产生吐药现象或窒息危险^[14]。随着儿童用药在国内关注度的提高,解决儿童不愿吞咽、依从性差等问题也成为制剂开发的重点^[15]。同时,对于一些存在明显首关效应的药物,舌下给药不仅可以避免首过效应,提高生物利用度,还能提高患者依从性,其优点不断被人们认可。

盐酸右美托咪定在用于全身麻醉的手术患者气管插管和机械通气时的镇静具有独特的优势,目前仅有注射剂型上市,给药剂型和给药途径较为单一,严重制约了其临床应用。盐酸右美托咪定舌下片味道清淡,不含特殊防腐剂且对口腔黏膜几乎无刺激作用,临床给药简单,患者顺应性较高,起效迅速,适合作为术前经口腔黏膜给药的药物。

本研究为了获得较为理想的处方工艺,分别通过3种手段制备了盐酸右美托咪定舌下片,分别以中间体的粉末特性以及成品的关键质量属性为评价指标,考察上述制备工艺的优劣。结果显示,采用升华法制备的样品崩解时限、润湿时间、吸水比以及体外溶出速率、渗透率均明显优于普通直压工艺和泡腾工艺。本实验亦考察了在相同制备工艺的基础上,不同种类及用量的超级崩解剂对样品关键质量属性的影响,结果显示,处方中同时存在一定比例的羧甲基淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠(3:1)时,样品的关键质量属性明显优于处方中单独使用一定比例的羧甲基淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠。

体外 P 评价模型为Franz扩散池,猪口腔黏膜在

组成、形态、通透屏障功能等特性与人体最为接近,因此选择猪口腔黏膜为盐酸右美托咪定舌下片的体外渗透研究模型^[16],研究结果表明,采用上述处方制备的舌下片具有最佳的 P 。体内药动学研究显示,与iv给药相比,盐酸右美托咪定舌下片的绝对生物利用度高达85.29%,说明盐酸右美托咪定口腔黏膜给药方式可行性较强,值得进一步开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee S. Dexmedetomidine: Present and future directions [J]. Korean J Anesthesiol, 2019, 72(4): 323-330.
- [2] Glaess S S, Attridge R L, Christina Gutierrez G. Clonidine as a strategy for discontinuing dexmedetomidine sedation in critically ill patients: A narrative review [J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(7): 515-522.
- [3] Wang J C, Yang T S, Chen P H, et al. Enhanced perioperative safety and comfort during airway-related surgeries and procedures with dexmedetomidine-A brief review and clinical practice experience [J]. Asian J Anesthesiol, 2018, 56(2): 56-63.
- [4] Mahiswar A P, Dubey P K, Ranjan A. Comparison between dexmedetomidine and fentanyl bolus in attenuating the stress response to laryngoscopy and tracheal intubation: A randomized double-blind trial [J]. Braz J Anesthesiol, 2022, 72(1): 103-109.
- [5] Habre W, Disma N. A decade later, there are still major issues to be addressed in paediatric anaesthesia [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2021, 34(3): 271-275.
- [6] 徐瑾, 邓晓明, 杨冬, 等. 不同剂量右美托咪定经鼻雾化用药在小儿术前镇静效果的比较 [J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(5): 563-567.
Xu J, Deng X M, Yang D, et al. Comparison of sedative effects of two spray administration of intranasal dexmedetomidine doses for premedication in children [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2016, 38(5): 563-567.
- [7] 戴庭辉, 陈艳平, 阳星星, 等. 右美托咪定滴鼻给药用于听力障碍儿童术前镇静的效果 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(3): 214-218.
Dai T H, Chen Y P, Yang X X, et al. Preoperative sedation effects of intranasal dexmedetomidine in hearing disorder children [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2021, 40(3): 214-218.
- [8] 姜瑞玲. 盐酸右美托咪定的质量研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
JANG R L. Quality study of dexmedetomidine

- hydrochloride [D]. Jinan: Shandong University, 2013.
- [9] 中国药典 [S]. 四部. 2020, 137. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020, 137.
- [10] Jire D S, Gosavi N S, Badhe R B, et al. Mouth dissolving tablet: A novel drug delivery system [J]. *Asian J Pharm Res*, 2021, 11(3): 180-186.
- [11] Kqushik D, Dureja H, Saini T R. Mouth dissolving tablets: a review [J]. *Indian Drug*, 2004, 41(4): 187-193.
- [12] Moosavi S M, Shekar K, Fraser J F, et al. An improved liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for quantification of dexmedetomidine concentrations in samples of human plasma [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1073: 118-122.
- [13] Schiele J T, Quinzler R, Klimm H, et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: Prevalence, causes, and relationship to dosage forms [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69: 937-948.
- [14] Walch A C, Henin E, Berthiller J, et al. Oral dosage form administration practice in children under 6 years of age: A survey study of paediatric nurses [J]. *Int J Pharm*, 2016, 511(2): 855-863.
- [15] Salunke S, Tuleu C. Formulating better medicines for children' - The leap forward [J]. *Int J Pharm*, 2014, 469(2): 225-227.
- [16] 柯芳. 药物通过口腔粘膜吸收的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007. Ke F. Study on drug absorption through oral mucosa [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2007.

[责任编辑 兰新新]