基于生理药动学模型研究马来酸阿塞那平舌下膜的体内吸收机制

陈　芳[1]，贾秋予[2]，王　兵[1]，相小强[2]，王　浩[1]*

（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 复旦大学药学院，上海 201203）

摘要：采用 GastroPlus™ 软件的口腔房室吸收转运（OCCAT）模型和高级房室吸收转运（ACAT）模型，结合马来酸阿塞那平舌下膜在 Beagle 犬体内的药动学试验结果，构建并验证了马来酸阿塞那平的生理药动学（PBPK）模型。通过参数敏感性分析，定量考察了原料药在水中的溶解度和体外溶出度（Z 因子值）对生物利用度的影响，模拟和预测药物在体内溶出和吸收的动态过程。结果表明，阿塞那平在口腔中的吸收可见延迟和反向扩散现象；当溶解度大于 6.2 mg/mL、体外溶出度符合在水中 2 min 时溶出 70％以上的条件时，药物吸收不受溶解度和溶出度的限制。在 PBPK 模型分析和预测的基础上，可对舌下膜制备工艺中的固体分散技术进行简化。Beagle 犬体内药动学试验结果表明，工艺过程变更前后所得舌下膜的 $AUC_{0\to\infty}$（P=0.869）、c_{max}（P=0.902）和 t_{max}（P=0.356）未见显著性差异。因此，通过 PBPK 模型有助于建立马来酸阿塞那平舌下膜的溶解度和体外溶出限度标准，并用于指导制剂研发及工艺过程的简化。

关键词：舌下膜；生理药动学模型；马来酸阿塞那平；口腔黏膜吸收

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)03-0344-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.005

Investigation of *in vivo* Absorption Mechanism of Asenapine Maleate Sublingual Film by Physiologically Based Pharmacokinetic Model

CHEN Fang[1], JIA Qiuyu[2], WANG Bing[1], XIANG Xiaoqiang[2], WANG Hao[1]*

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model of asenapine maleate was developed and verified with the oral cavity compartmental absorption and transit (OCCAT) model and advanced compartmental absorption and transit (ACAT) model of GastroPlus™ software combined with the results of pharmacokinetic study of sublingual films in Beagle dogs. The parameter sensitivity analysis was used to quantify the effects of aqueous solubility and *in vitro* dissolution (Z-factor value) of asenapine maleate on the bioavailability of asenapine maleate sublingual films, and the *in vivo* dissolution and absorption behaviors were also simulated and predicted. The results indicated that there were delayed absorption and back-diffusion in oral transmucosal absorption of asenapine maleate. The changes in solubility and dissolution did not have significant influences on the oral transmucosal absorption when the solubility was greater than 6.2 mg/mL and the *in vitro* dissolution in water at 2 min was more than 70％. Based on the mechanistic analysis and prediction of the PBPK model, it was concluded that the solid dispersion technology in the preparation process of asenapine maleate sublingual films could be simplified. The results of pharmacokinetics in Beagle dogs showed that there were no statistical differences in $AUC_{0\to\infty}$ (P=0.869), c_{max} (P=0.902) and t_{max} (P=0.356) values between the sublingual films obtained before and after the process change. As a result, the PBPK modeling and simulation of asenapine sublingual films could be helpful to establish solubility and *in vitro* dissolution specifications and then be employed to guide drug research and development and support simplification of the preparation process.

Key Words: sublingual film; physiologically based pharmacokinetic model; asenapine maleate; oral transmucosal absorption

生理药动学（physiologically based pharmacokinetics，PBPK）模型是一种根据生理学、解剖学和生物化学的知识模拟药物经循环系统向器官、组织转运并在组织中分布和代谢的过程，同时以物质平衡原理处理药动学数据，能够描述动物或人体血浆、组织和器官中化合物浓度-时间曲线的整体模型[1]。近年来PBPK建模和模拟越来越多地被应用于药物开发、制剂开发、质量风险评估和体内生物等效性虚拟评估等领域，逐渐成为建立药品关键质量属性与体内过程之间关系的有力工具[2]。

马来酸阿塞那平（asenapine maleate，**1**）是一种非典型抗精神病药，具有中枢神经系统抑制以及抗组胺和抗5-羟色胺活性的作用，口服绝对生物利用度小于2%[3]。**1**原料药的水中溶解度约为3 mg/mL[4]，在水中2 min的溶出率小于80%[5]。国外上市了**1**舌下片Saphris®，药物经舌下黏膜吸收，能避免首过效应，绝对生物利用度约35%[6]。该产品中药物以无定型状态存在，在水中1 min溶出率可达到80%以上。本课题组前期研究[5]中将**1**与载体材料PVP K30制成固体分散体，使药物以无定型态存在，溶解度增加至172.1 mg/mL；再开发成舌下膜制剂，在水中2 min时可溶出80%以上；该制品能在口腔中迅速溶解、释放、吸收，并且在Beagle犬体内的药动学行为与市售舌下片一致。但固体分散体的制备过程耗时，还需采用有机溶剂。本研究建立了**1**的PBPK模型，通过参数敏感性分析，定量考察**1**的水中溶解度和体外溶出度对其口腔吸收的影响，寻找处方筛选和工艺优化的质量目标，为简化**1**舌下膜的生产工艺提供理论依据。

1 仪器与试药

高效液相色谱仪及LC-MS/MS系统（日本岛津公司，包括LC-20AD型色谱泵、SIL-20AHT型自动进样器、SPD-20A型紫外检测器、LCMS-8030型质谱仪，以及LC Solution和LCMS Solution数据处理系统）；BSA224S-CW型分析天平（德国Sartorius公司）；RCZ-6C3型药物溶出度仪（上海黄海药检仪器有限公司）；膜剂涂布干燥机-Ⅰ型（医药先进制造国家工程研究中心自制）；R205型旋转蒸发仪（瑞士步琦公司）。

1原料药［四川科伦药业股份有限公司，含量99.7%（按游离碱$C_{17}H_{16}ClNO$计），批号20120302S］；**1**对照品［中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所，含量100.0%（按游离碱计），批号201203D］；盐酸苯海拉明（内标）对照品（中国食品药品检定研究院，含量99.9%，批号100066-200807）；PVP K30（德国BASF公司）；甘油（上海运佳黄浦制药有限公司）；薄荷香精、柠檬香精（上海孔雀香精香料有限公司）；亮蓝（上海染料研究所有限公司）；HPMC（美国陶氏化学公司，规格E3、E15）；枸橼酸（湖南尔康制药股份有限公司）；阿司帕坦（江苏维多股份有限公司）；乙腈、甲醇、甲酸铵和甲基叔丁基醚为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

Beagle犬［(12.13±1.14)kg，雌性，上海甲干生物科技有限公司，动物合格证编号（20150005000487、20150005000483）］。本研究方案获得复旦大学实验动物伦理委员会批准（SYXK 2015-0023）。

2 方法与结果

2.1 **1**舌下膜的制备

1固体分散体舌下膜-Ⅰ（SF-Ⅰ）[5]：采用流延法制备**1**舌下膜。称取**1**原料药适量，与1.5倍量载体材料PVP K30混匀，按每7.03 g原料药加100 mL混合溶液［丙酮和乙醇（体积比4∶1）］的比例溶解，60 ℃减压旋蒸除去溶剂后，置干燥器（相对湿度20%）中于室温干燥48 h，制得固体分散体。取上述**1**固体分散体5.25 g，加入纯化水30 mL溶解，得均匀透明的溶液，再依次加入阿司帕坦0.42 g、枸橼酸0.525 g、2.1 mg/mL的亮蓝溶液0.1 mL、薄荷香精和柠檬香精各0.052 5 g、HPMC E3和HPMC E15各2.1 g，在3 000 r/min的转速下搅拌成均匀的浆液，脱泡。设定涂膜机参数为：铺膜厚度0.40 mm、干燥温度80～95 ℃、涂膜速度50 cm/min。将上述浆液涂布、干燥、分切，制得长30 mm、宽25 mm、厚约80 μm的**1**舌下膜（批

收稿日期：2023-04-23

作者简介：陈 芳（1979—），女，研究员，博士生导师，从事速释制剂和黏膜给药制剂的研究。

通信作者：王 浩（1967—），男，研究员，博士生导师，从事新型制剂的开发和工程化研究。

E-mail：wanghao99@hotmail.com

号 20171207-1)。规格为 10 mg(按游离碱计)，含量为 (99.2±0.8)% (*n*=3)。

1 舌下膜-Ⅱ(SF-Ⅱ)：称取 PVP K30 3.15 g，溶解于纯化水 30 mL 中，再加入 **1** 原料药 2.1 g，在 60 ℃下搅拌约 1 h，至溶液澄清。再照 SF-Ⅰ的制备方法和处方，从“再依次加入阿司帕坦 0.42 g”步骤开始依次加入其他辅料，制备 **1** 舌下膜(批号 20171207-2)。规格为 10 mg(按游离碱计)，含量 (100.8±1.2)% (*n*=3)。

2.2 体外溶出曲线的测定

色谱条件[7]：色谱柱 DIKMA Diamonsil® C_{18} 柱 (4.6 mm×150 mm，5 μm)；流动相 1.0% 三乙胺的水溶液(用磷酸调至 pH 6.8)和乙腈(体积比 46∶54)，等度洗脱；检测波长 274 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 20 μL。在该色谱条件下，**1** 质量浓度 *c* 在 20～80 μg/mL 范围内与峰面积 *A* 线性关系良好，回归方程为 *A*=6 445.9*c*+5 434.0，*r*=0.999 8。本法日内 RSD 为 0.2% (*n*=6)，日间 RSD 为 0.3% (*n*=12)，平均回收率为 (99.8±0.5)% (*n*=9)。

取舌下膜样品，装入沉降篮内，采用桨法测定，以水 1 000 mL 为溶出介质，温度设为 37 ℃，转速设为 50 r/min，自供试品接触溶出介质起，立即计时。分别于 0.5、1、2、3、5、10 和 15 min 时取样 1 mL(无需补液)，经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液作为供试品[5]。另精密称取 **1** 对照品适量，用溶出介质溶解并定量稀释成约含 **1** 10 μg/mL(按游离碱计)的溶液，作为对照品溶液。进样测定并记录 HPLC 色谱图。按外标法计算每片膜的溶出量，绘制溶出曲线。

SF-Ⅰ和 SF-Ⅱ在水中的体外溶出曲线如图 1 所示，可见 2 种舌下膜的溶出曲线基本相似，在水中均溶出迅速，2 min 溶出 80%以上，3 min 溶出完全。

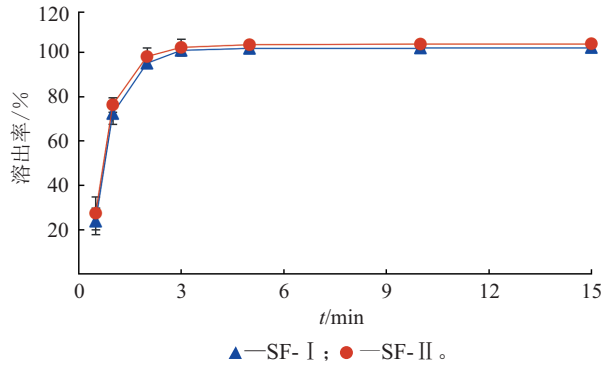


图 1　1 舌下膜在水中的体外溶出曲线 (*n*=3)

Fig.1　*In vitro* Dissolution Profiles for **1** Sublingual Films in Water (*n*=3)

2.3 Beagle 犬体内药动学试验

2.3.1 色谱及质谱条件

色谱条件[5]：色谱柱 Phenomenex C_{18} 柱 (2.0 mm×50 mm，5 μm)；流动相 15 mmol/L 甲酸铵溶液(含 0.1% 甲酸)和甲醇(体积比 50∶50)；流速 0.2 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。

质谱条件[5]：离子源 电喷雾离子化源，正离子方式检测；扫描方式 多反应监测 (MRM)；脱溶剂 (DL) 管温度 250 ℃；加热模块温度 450 ℃；干燥气流速度 15 L/min；雾化气流速 3 L/min；**1** 和内标盐酸苯海拉明的监测离子对分别为 *m*/*z* 286.00→*m*/*z* 165.10 和 *m*/*z* 256.10→*m*/*z* 167.05。以样品质量浓度 *c* 为横坐标、样品与内标峰面积之比 *Y* 为纵坐标，以加权最小二乘法进行线性拟合，权重为 $1/c^2$，所得回归方程 *Y*=0.025 2*c*－0.001 9，*r*=0.999 6，表明 **1** 质量浓度在 0.2～200.2 ng/mL 范围内线性关系良好。定量下限为 0.2 ng/mL。低、中、高质量浓度 (0.4、16.0、160.2 ng/mL) 样品的日内 RSD(*n*=5) 和日间 RSD(*n*=3) 分别为 3.11%～9.41%和 4.99%～7.61%，方法回收率为 91.1%～108.7% (*n*=15)。

2.3.2 血样预处理[5]

精密吸取血浆样品 200 μL，精密加入 50%甲醇水溶液、内标盐酸苯海拉明溶液 (16 ng/mL) 和 1 mol/L 氢氧化钠溶液各 20 μL，旋涡混匀，再加入甲基叔丁基醚 1.5 mL，旋涡振荡 5 min。离心 (13 523×*g*) 5 min 后，吸取上清液移至另一玻璃试管中，室温下氮气吹干，残留物用流动相 200 μL 复溶。处理后的样品于 4 ℃保存至进样。

2.3.3 药动学测定结果

1 水溶液静脉注射和 SF-Ⅰ舌下给药组：采用双周期双交叉试验，清洗期为 3 d。4 只健康 Beagle 犬，随机分为 2 组，分别静脉注射 **1** 水溶液（**1** 质量浓度为 2 mg/mL）5 mL 和舌下给予 SF-Ⅰ，给药剂量均为 10 mg。**1** 舌下膜给药时，将膜放入 Beagle 犬舌下，然后使其闭嘴 2 min，至膜完全溶化。

SF-Ⅱ舌下给药组：4 只健康 Beagle 犬，舌下给予 SF-Ⅱ，给药剂量为 10 mg。给药后使其闭嘴 2 min，至膜完全溶化。

Beagle 犬给药前禁食 16 h，自由饮水。给药 4 h 后自由饮水，并给予食物。给药前（0 h）及给药后 0.05、0.1、0.17、0.33、0.5、1、2、4、6、8 和 12 h 时分别于前肢或后肢静脉取血 1.5 mL，置肝素钠抗凝管中。采集的血样立即离心（1 300×*g*）10 min，分离血浆，于 －20 ℃保存。按“**2.3.2**”项下方法处理后测定样品，计算 **1** 的血药浓度，绘制平均药-时曲线。采用 DAS 2.0 软件的非房室模型处理血药浓度数据，计算 **1** 的主要药动学参数。使用 PASW Statistics 18 软件，通过单因素方差分析法评估给予 SF-Ⅰ和 SF-Ⅱ后 Beagle 犬体内 **1** 的主要药动学参数（c_{max}、t_{max} 和 AUC）的统计学差异，显著性水平设置为 α=0.05。

Beagle 犬经静脉注射 **1** 水溶液、舌下给予 SF-Ⅰ和 SF-Ⅱ后，平均药-时曲线如图 2 所示，**1** 的主要药动学参数如表 1 所示。Beagle 犬经舌下给予 SF-Ⅰ和 SF-Ⅱ后，**1** 的 $AUC_{0\to t}$（P=0.901）、$AUC_{0\to\infty}$（P=0.869）、c_{max}（P=0.902）和 t_{max}（P=0.356）均未见显著性差异。2 种 **1** 舌下膜的绝对生物利用度分别为 39.39%和 40.03%。

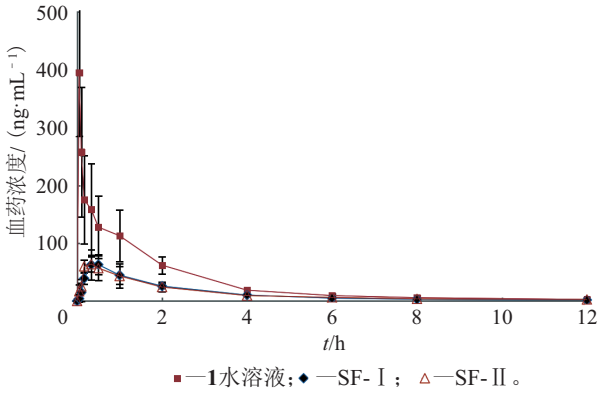


图 2 Beagle 犬经静脉注射或舌下给药后 1 的平均血浆浓度-时间曲线（n=4）

Fig.2 Mean Plasma Concentration-time Curves of **1** in Beagle Dogs after Intravenous Injection or Sublingual Administration (n=4)

表 1 Beagle 犬经静脉注射以及舌下给药后 1 的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=4）

Tab.1 Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Beagle Dogs after Intravenous Injection or Sublingual Administration ($\bar{x}\pm s$, n=4)

参数	组别		
	1 水溶液	SF-Ⅰ	SF-Ⅱ
$AUC_{0\to t}$/（μg·L⁻¹·h）	395.50±71.43	151.40±20.81	154.18±37.12
$AUC_{0\to\infty}$/（μg·L⁻¹·h）	401.50±72.94	156.43±18.61	159.92±35.79
t_{max}/h	0.05±0.00	0.42±0.10	0.33±0.14
c_{max}/（μg·L⁻¹）	395.15±109.79	68.87±20.40	70.41±12.50
$MRT_{0\to t}$/h	1.95±0.18	2.51±0.30	2.76±0.45
$MRT_{0\to\infty}$/h	2.15±0.22	2.99±0.76	3.27±0.73
V_d/L	0.09±0.02	0.25±0.13	0.25±0.09
$t_{1/2}$/h	2.32±0.39	2.62±1.17	2.66±0.55
Cl/（L·h⁻¹）	0.03±0.01	0.07±0.01	0.07±0.01
F/%	—	39.39±3.19	40.03±6.07

2.4 Beagle 犬 PBPK 模型的建立及验证

采用 PBPK 建模软件 GastroPlus™（9.7 版，美国 Simulations 公司）的口腔房室吸收转运（oral cavity compartmental absorption and transit，OCCAT）模型模拟口腔内的药物转运和吸收行为，高级房室吸收转运（advanced compartmental absorption and transit，ACAT）模型模拟被吞咽的药物在胃肠道的吸收行为，建立 **1** 在 Beagle 犬体内的 PBPK 模型，建模参数如表 2 所示，包含药物的理化参数、吸收参数和处置参数。

药物理化参数：由文献[5,8]获得 **1** 的相对分子质量、油水分配系数（log$P$）、药物解离常数（pK_a）等；全血血浆分离系数比（B/P）、血浆游离药物分数（f_u）、扩散系数、平均沉淀时间、粒子密度和粒径等使用 GastroPlus™ 软件的预测值或默认值。输入体外溶出曲线，采用 Z 因子模型计算，得到 Z 值并用以拟合体内溶出数据[9]。Z 值是制剂处方的依赖性参数，可以捕获制剂处方和工艺变更导致的溶

出速率变化。

吸收相关参数：OCCAT 模型中的关键参数为口腔黏膜中游离药物分数（F_{ut}）和药物口腔黏膜扩散系数（D_{iff}）。F_{ut} 与 D_{iff} 可利用“**2.3.3**”项下 Beagle 犬舌下给予 SF-Ⅰ的药动学数据拟合并优化得到。

分布与消除相关参数：利用“**2.3.3**”项下 Beagle 犬静脉注射的血药浓度 - 时间曲线，拟合并优化获得 **1** 在体内的 Cl 和分布［$t_{1/2}$、表观分布容积（V_c、V_2、V_3）、速率常数（K_{12}、K_{21}、K_{13}、K_{31}）等］数据。

模型的准确性用前期研究 [5] 中 SF-Ⅰ在 Beagle 犬体内的药动学试验结果验证，输入体内试验条件（给药剂量 10 mg、Beagle 犬体质量 10.25 kg）和体外溶出曲线，预测体内的药 - 时曲线，计算用软件获得的预测值与实际观测值的比值，即折叠误差（fold error）[9]，结果显示预测的药 - 时曲线与实际药 - 时曲线相吻合（图 3）。主要药动学参数及折叠误差结果如表 3 所示，折叠误差均在 2 倍以内，表明所建立的 Beagle 犬体内 **1** 的 PBPK 模型准确、可靠 [10]，可用于 **1** 制剂的体内预测和分析。

表 2　Beagle 犬 PBPK 模型中 1 的输入参数汇总

Tab.2　Summary of Input Parameters of **1** for PBPK Modeling in Beagle Dogs

参数分类	参数名称	数值	来源
药物理化参数	相对分子质量	285.77	DrugBank 数据库
	logP	3.72	DrugBank 数据库
	pK_a	7.29	DrugBank 数据库
	固体分散体溶解度 /（mg·mL^{-1}）	172.1	文献 [5]
	扩散系数 /（×10^{-5} cm^2/s）	0.788 3	GastroPlus 默认值
	平均沉淀时间 /s	900	GastroPlus 默认值
	粒子密度 /（g·mL^{-1}）	1.2	GastroPlus 默认值
	粒径 /μm	1	GastroPlus 默认值
	B/P	1.02	GastroPlus 拟合值
	f_u/%	13.35	GastroPlus 拟合值
吸收参数	F_{ut}	0.089	GastroPlus 拟合值
	软组织 D_{iff} /（cm^2·s^{-1}）	3.318×10^{-6}	GastroPlus 拟合值
	角化组织 D_{iff} /（cm^2·s^{-1}）	1.118×10^{-6}	GastroPlus 拟合值
处置参数	PK 模型	三房室模型	—
	首过提取率 /%	97	文献 [8]
	Cl/（L·h^{-1}）	25.39	GastroPlus 拟合值
	$t_{1/2}$/h	4.77	GastroPlus 拟合值
	V_c/（L·kg^{-1}）	1.001	GastroPlus 拟合值
	V_2/（L·kg^{-1}）	3.156 9	GastroPlus 拟合值
	V_3/（L·kg^{-1}）	2.710 7	GastroPlus 拟合值
	K_{12}/h^{-1}	15.14	GastroPlus 拟合值
	K_{21}/h^{-1}	5.99	GastroPlus 拟合值
	K_{13}/h^{-1}	0.395	GastroPlus 拟合值
	K_{31}/h^{-1}	0.182	GastroPlus 拟合值

2.5　参数敏感性分析及验证

在 GastroPlus™ 软件中设置药物溶解度、粒径、粒度分布和体外溶出（Z 值）等参数范围值，进行参数敏感性分析，可量化参数变量对血药浓度 - 时间曲线、t_{max}、c_{max} 和 $AUC_{0\to\infty}$ 的影响。结果表明，粒径、粒度分布和 Z 值对 SF-Ⅰ的 t_{max}、c_{max}、$AUC_{0\to\infty}$ 和血药浓度 - 时间曲线没有明显影响。原因可能是 **1** 在舌下膜中以无定型态存在，水溶性好，溶出较快，不会限制药物的吸收。

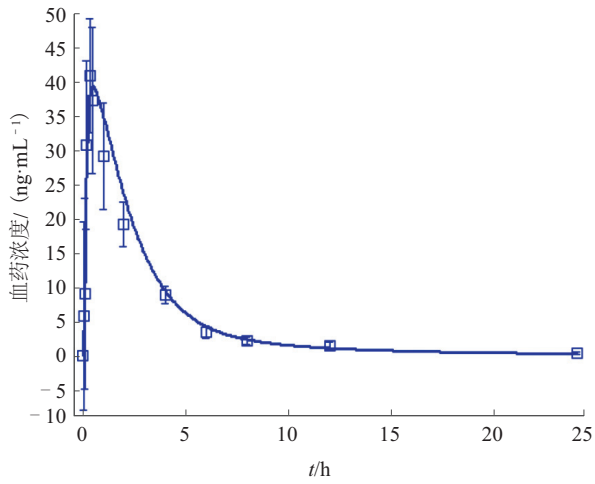


图 3　SF-Ⅰ给予 Beagle 犬后的预测药 - 时曲线（实线）与观测值 [5]（方块）

Fig.3　The Predicted Plasma Concentration-time Profile (Solid Line) and the Observed Values [5] (Square Frames) after Administration of SF-Ⅰ to Beagle Dogs

表 3　SF-Ⅰ给予 Beagle 犬后 1 的主要药动学参数的预测值与观测值 [5] 的比较

Tab.3　Comparison between the Predicted and Observed [5] Values of Main Pharmacokinetic Parameters of **1** after Administration of SF-Ⅰ to Beagle Dogs

参数	预测值	观测值	折叠误差
c_{max} /（ng·mL^{-1}）	58.72	40.82	1.44
t_{max}/h	0.369	0.333	1.11
$AUC_{0\to\infty}$/（ng·h·mL^{-1}）	160.63	120.81	1.33

药物溶解度对 t_{max}、c_{max}、$AUC_{0\to\infty}$和生物利用度的影响如图 4 所示。在 0.1 ～ 6.2 mg/mL 范围内，随 **1** 溶解度增大，c_{max} 和 $AUC_{0\to\infty}$增加，t_{max} 减小；当 **1** 溶解度大于 6.2 mg/mL 时，增加溶解度对体内药动学参数无明显影响。SF-Ⅱ和 SF-Ⅰ中的药物具有不同溶解度（分别为 7.6 和 172.1 mg/mL[5]），但“**2.3.3**”项下结果显示二者药代动力学性质相似，血药浓度 - 时间曲线基本一致，主要药动学参数 t_{max}、c_{max} 和 $AUC_{0\to\infty}$等未见明显差异。由此证明，建立的 PBPK 模型参数敏感性分析结果可靠。

在模型中设置药物溶解度为 7.6 mg/mL，对 Z 因子溶出模型中的 Z 值进行敏感性分析，结果如图 5 所示。Z 值在 0.10×10^{-3} ～ 2.98×10^{-3} 范围内，随 Z 值增大，t_{max} 减小，c_{max} 和 $AUC_{0\to\infty}$增加；当 Z 值大于 2.98×10^{-3} 时，增加 Z 值对体内药动学参数无明显影响，溶出不再是吸收的限速步骤。输入虚拟的不同溶出数据，利用软件计算 Z 值，结果表明当体外 2 min 溶出率在 70% 以上时，Z 值大于 2.98×10^{-3}。

2.6 体内溶出和吸收预测

在建立的 Beagle 犬给予 **1** 舌下膜（含 **1** 10 mg）的 PBPK 模型中，分别将溶解度值输入为 2.8、7.6 和 172.1 mg/mL，预测 **1** 的体内吸收和药 - 时曲线，结果如图 6 和表 4 所示。**1** 的溶解度为 7.6 和 172.1 mg/mL 时，体内溶出曲线（图 6A）、口腔吸收曲线（图 6B）、体内吸收曲线（图 6C）、药物进入体循环的总量（图 6D）和体内药 - 时曲线（图 6E）均基本一致，口腔吸收分数和药动学参数（t_{max}、c_{max} 和 $AUC_{0\to\infty}$）均基本相当。

由体内溶出曲线（图 6A）和口腔吸收曲线（图 6B）可知，舌下膜中 **1** 的溶解度为 7.6 和

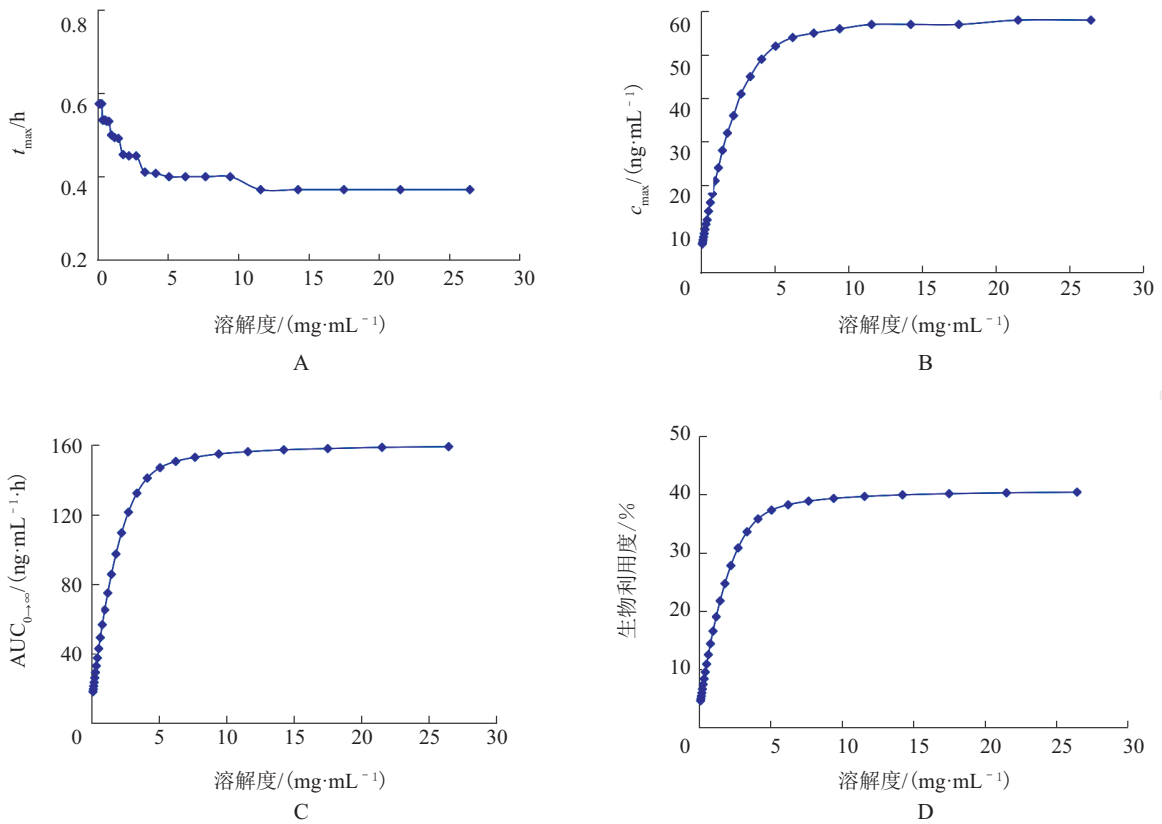


图 4 参数敏感性分析模拟 1 溶解度对 1 舌下膜 t_{max}（A）、c_{max}（B）、$AUC_{0\to\infty}$（C）和生物利用度（D）的影响

Fig.4 Simulated Influence of Solubility of **1** on the t_{max} (A), c_{max} (B), $AUC_{0\to\infty}$ (C) and Bioavailability (D) of **1** Sublingual Films in Parameter Sensitivity Analysis

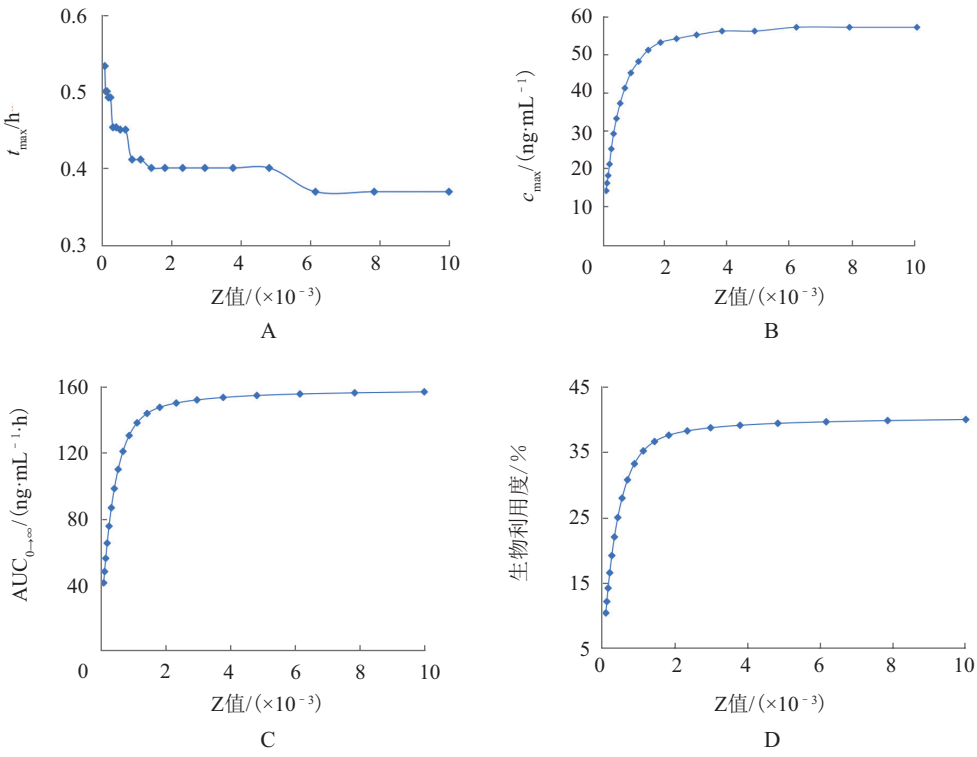


图 5　参数敏感性分析模拟 Z 值对 1 舌下膜 t_{max}(A)、c_{max}(B)、$AUC_{0\to\infty}$(C) 和生物利用度 (D) 的影响

Fig.5　Simulated Influence of Z-factor on the t_{max}(A), c_{max}(B), $AUC_{0\to\infty}$(C) and Bioavailability(D) of **1** Sublingual Films in Parameter Sensitivity Analysis

172.1 mg/mL 时，药物在口腔内 2 min 释放完全；因而 2 min 内的吸收率急剧增加，且在 2 min 时达到峰值，给药剂量中约 75%的药物进入口腔吸收。但随着唾液的流动和吞咽，口腔黏膜上皮层吸收的药物反向扩散回新鲜的唾液中以达到新的分配平衡，2 min 后口腔吸收的总量反而减少，口腔吸收分数最终为 37.4%和 39.0%（表 4）。随着药物吞咽进入胃肠道，药物的体内吸收率又逐渐增加（图 6C），1 h 时吸收率接近 100%。经胃肠道吸收的药物受首过效应影响，最终到达体循环的药量接近给药剂量的 40%（图 6D）。而在 **1** 溶解度为 2.8 mg/mL 的舌下膜中，药物在体内 2 min 溶出约 85%，15 min 溶出完全；2 min 时，约 48%给药剂量的药物进入口腔上皮层，最终的口腔吸收分数为 25.9%（表 4），最终进入体循环的药量约为给药剂量的 28%。因而 **1** 溶解度为 2.8 mg/mL 的舌下膜给药后，口腔吸收分数、吸收进入体循环的药物量和 AUC 均较小。这也证明和解释了在制剂制备过程中需要提高药物溶解度才能实现良好的药物体内吸收效果的缘由。

图 6B 中显示，药物在 2 min 时约 75%的药物透过口腔黏膜上皮层，但由图 6D 可见，5 min 时药物进入体循环的量小于 1%，10 min 时进入体循环的量小于 10%，可见 **1** 在体内的吸收有延迟。这说明 **1** 渗透性较好，但扩散速度较慢，从黏膜上皮进入体循环需要一定的时间。

3　讨论

3.1　随着计算机技术的进步，PBPK 模型在制药领域中的应用不断深入，成为药物发现和制剂研发的有用工具。GastroPlus™ 软件中的 OCCAT 模型为经口腔给药的制剂提供了 PBPK 建模所需的基础模型和基本功能[9,11]。但该技术目前还处于模型搭建、预测和验证的初级阶段，应用案例屈指可数；尚需要通过不同理化性质的药物及口腔黏膜给药制剂丰

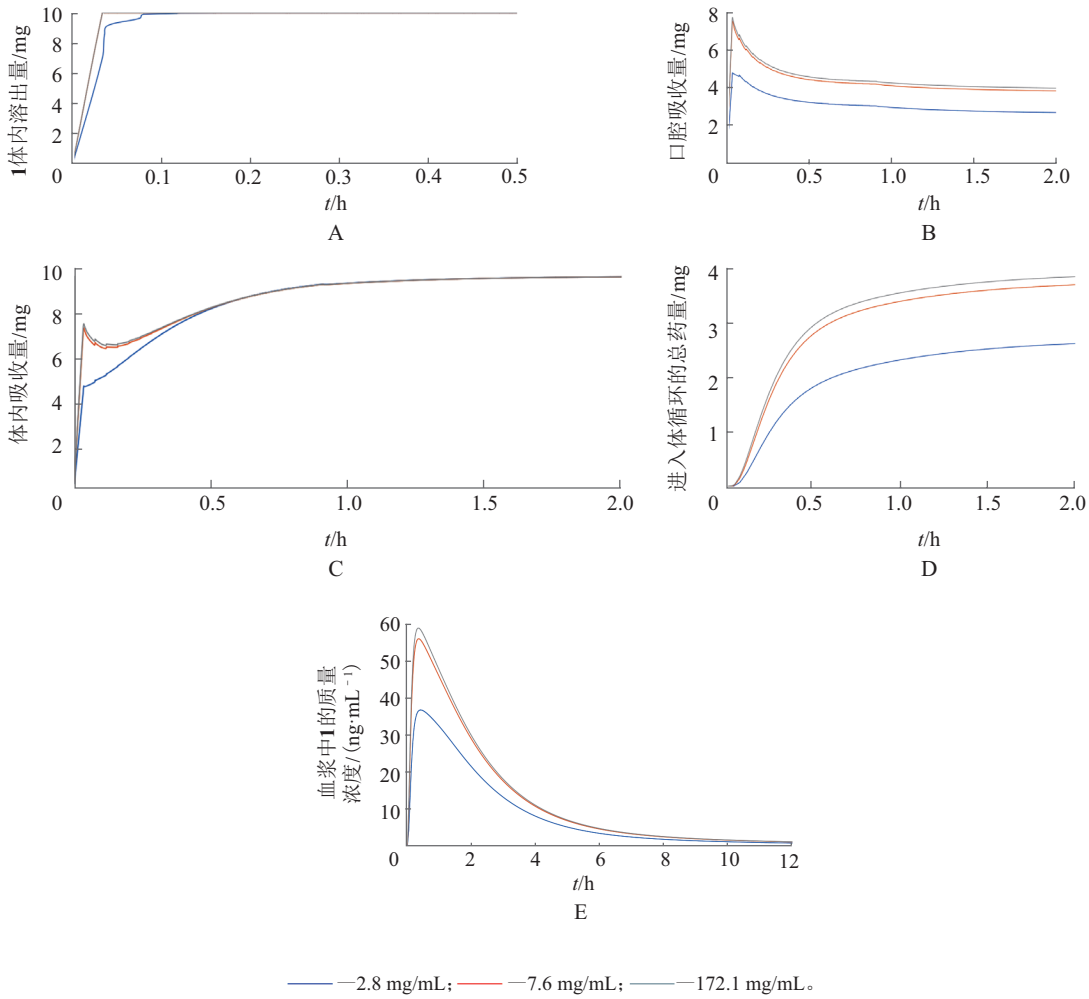


图 6 预测的具有不同溶解度的 1 舌下膜的体内溶出（A）、口腔吸收（B）、体内吸收（C）、药物进入体循环的总量（D）和体内药 - 时曲线（E）

Fig.6 Simulated *in vivo* Dissolution (A), Absorption in Oral Cavity (B), *in vivo* Absorption (C), Cumulative Amount of **1** Entered Systemic Circulation (D), and Plasma Concentration-time Profiles (E) of **1** Sublingual Film with Different Solubilities of **1**

富模型的应用，评估并提高软件的准确性和普适性。

本研究采用 OCCAT 模型拟合药物经口腔黏膜的吸收行为，采用 Beagle 犬静脉数据拟合消除项，用 Beagle 犬舌下膜给药拟合口腔吸收参数，结合文献数据建立并验证模型。通过参数敏感性分析预测和探讨了制剂因素对主要药动学参数的影响，结果表明在 **1** 溶解度大于 6.2 mg/mL、体外溶出度符合在水中 2 min 溶出 70%以上的条件时，**1** 在口腔中的吸收不受溶解度和溶出度的限制，生物利用度约为 40%。由此可见，该模型找到了 **1** 舌下膜开发的质量目标，并辅助预测和评估了工艺参数的变化对药品安全性、有效性和质量可控性的影响程度，降低了仿制药生物不等效的风险，同时降低研究成本，节约时间。

表 4 不同溶解度 1 舌下膜的主要药动学参数的预测值

Tab.4 Simulated Main Pharmacokinetic Parameters of **1** Sublingual Films with Different Solubilities of **1**

药动学参数	**1** 溶解度		
	2.8 mg/mL	7.6 mg/mL	172.1 mg/mL
c_{max} /(ng·mL^{-1})	36.65	55.805	58.696
t_{max}/h	0.45	0.40	0.37
$AUC_{0\to\infty}$/(ng·h·mL^{-1})	110.23	153.98	159.96
口腔吸收分数 /%	25.9	37.4	39.0

3.2　**1** 的口服生物利用度小，室温下在水中的溶解度约为 2.8 mg/mL。PBPK 模型预测结果表明，该溶解度条件下的舌下膜口腔吸收分数及生物利用度均较小，需要提高药物的溶解度至 6.2 mg/mL 以上。前期研究[5]中将 **1** 与辅料制成固体分散体并提高溶解度至 172.1 mg/mL，从而提高了生物利用度。但固体分散体的制备过程复杂，由于辅料本身对药物具有一定的增溶作用（**1** 与 PVP 的物理混合物的溶解度为 7.6 mg/mL），已经达到溶解度在 6.2 mg/mL 以上的要求，因此考虑将工艺简化，制备了 SF-Ⅱ。结果显示，工艺变更前后的 2 种舌下膜在 Beagle 犬体内的生物利用度和体内药动学性质基本相当。由此可见，PBPK 模型可用于指导制剂的工艺改进。在药品质量等同、临床等效的前提下，找到了更简化的绿色生产工艺，使制备和操作过程更简单，且不使用有机溶剂。这样，一方面可以降低成本，另一方面有利于提高产业化生产的效率，并有利于环保。

3.3　口腔黏膜的解剖结构由外到内依次为上皮层、基底膜、固有层和黏膜下层[12]。药物从唾液中通过被动扩散进入口腔黏膜的上皮层，再经过基底膜、固有层和黏膜下层，进入体循环中。OCCAT 模型[11]模拟了口腔的生理学结构，将其分为颊部、齿龈、上颚、舌上、舌下和口腔底 6 个生理房室；每个房室都由上皮层和固有层 2 个子房室组成；每个子房室又进一步分为 6 个亚层。用该模型模拟和解释了 **1** 在口腔黏膜的吸收延迟现象：药物进入上皮层后，要先扩散经过固有层，再到达体循环。

3.4　药物在口腔内的吸收不仅与其溶出度、溶解度和渗透性有关，还受到药物在唾液和口腔黏膜组织之间双向分配（可逆扩散）的影响。OCCAT 模型中的药物动力学分为 3 个阶段[11]：药物在唾液和上皮顶层之间的分配，依赖于药物的分配系数；药物从口腔上皮亚层向固有层的扩散，依赖于药物的扩散速率；药物从固有层进入体循环，依赖于药物在血浆和固有层间的分配以及固有层的血流速率。**1** 吸收入血的速度低于唾液的流动速度，因而体内吸收存在从口腔黏膜上皮层向唾液反向扩散的现象。

参考文献：

[1] 刘宏锐，陈　芳，相小强，等. 生理药代动学建模在药剂学中的应用 [J]. 中国医药工业杂志，2019, **50**(4)：383-391.

[2] WU F, SHAH H, LI M, *et al*. Biopharmaceutics applications of physiologically based pharmacokinetic absorption modeling and simulation in regulatory submissions to the U. S. Food and Drug Administration for new drugs [J]. *AAPS J*, 2021, **23**(2)：31.

[3] 葛　菁，朱　珠. 抗精神病新药——阿塞那平舌下片 [J]. 中国药学杂志，2011, **46**(17)：1375-1376.

[4] BARTLETT J A, VAN DER VOORT MAARSCHALK K. Understanding the oral mucosal absorption and resulting clinical pharmacokinetics of asenapine [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, **13**(4)：1110-1115.

[5] 陈　芳，杨柳榴，周　臻，等. 马来酸阿塞那平口溶膜的制备及体内外评价 [J]. 中国医药工业杂志，2015, **46**(8)：843-849.

[6] FDA. Saphris® (asenapine sublingual tablets) [EB/OL]. (2017-02-23) [2022-01-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022117s022lbl.pdf.

[7] 杨柳榴，陈　芳. 马来酸阿塞那平舌下膜剂的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志，2015, **46**(7)：736-739.

[8] FDA. Clinical pharmacology biopharmaceutics review(s), Saphris® (asenapine sublingual tablets) [EB/OL]. (2009-08-13) [2022-01-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022117s000_ClinPharmR_P2.pdf.

[9] CHEN F, LIU H, WANG B, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modeling to understand the absorption of risperidone orodispersible film [J]. *Front Pharmacol*, 2020, **2**: 1692.

[10] LI H, SUN J, SUI X, *et al*. Structure-based prediction of the nonspecific binding of drugs to hepatic microsomes [J]. *AAPS J*, 2009, **11**(2)：364-370.

[11] XIA B, YANG Z, ZHOU H, *et al*. Development of a novel oral cavity compartmental absorption and transit model for sublingual administration: illustration with zolpidem [J]. *AAPS J*, 2015, **17**(3)：631-642.

[12] 王　冰，刘宏锐，陈　芳，等. 口腔黏膜给药系统的药物动力学研究进展 [J]. 药学学报，2020, **55**(2)：226-234.