文章编号:1000-5404(2005)02-0133-03

论著

尼扎替丁片在健康人体的药代动力学及生物等效性研究

陈勇川,何菊英,唐 敏,代 青,石 英,夏培元 (第三军医大学西南医院药剂科,重庆 400038)

提 要: 目的 研究尼扎替丁片在健康人体的药代动力学和生物等效性。**方法** 采用随机开放双交叉自身对照试验,22名健康自愿者单剂量口服尼扎替丁(片或胶囊)150 mg,用高效液相色谱法测定尼扎替丁在血浆中的浓度。**结果** 尼扎替丁片达峰时间为(1.261±0.366)h,峰浓度为(1 105.626±187.378)ng/ml,曲线下面积为(3 832.598±431.311) ng·h·ml^{-1},尼扎替丁胶囊达峰时间为(1.091±0.382)h,峰浓度为(1 371.916±280.980)ng/ml,曲线下面积为(3 978.227±611.387) ng·h·ml^{-1}。统计检验结果表明各药动学参数间均无显著性差异($P>0.05$)。尼扎替丁片的相对生物利用度为97.4%。**结论** 健康人单剂量口服150 mg尼扎替丁片与尼扎替丁胶囊生物等效。

关键词: 尼扎替丁片;药代动力学;生物等效性
中图法分类号: R914.3; R969.1; R975.2 **文献标识码**: A

Pharmacokinetics and relative bioavailability of nizatidine tablet in health volunteers

CHEN Yong-chuan, HE Ju-ying, TANG Min, DAI Qing, SHI Ying, XIA Pei-yuan (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the pharmacokinetics and relative bioavailability of nizatidine tablets in healthy volunteers. **Methods** Nizatidine tablets or nizatidine capsules at the single dose of 150 mg were administered orally in 22 healthy volunteers in an open randomized cross-over test. The plasma levels of nizatidine were measured by high performance liquid chromatography (HPLC). **Results** The pharmacokinetic parameters of nizatidine tablets were: $AUC_{0\text{-}Tn}$ (3 832.598±431.311) ng·h·ml^{-1}, C_{max} (1 105.626±187.378) ng·ml^{-1}, and T_{max} (1.261±0.366) h, and the pharmacokinetic parameters of nizatidine capsule were: $AUC_{0\text{-}Tn}$ (3 978.227±611.387) ng·h·ml^{-1}, C_{max} (1 371.916±280.980) ng·ml^{-1}, and T_{max} (1.091±0.382) h. The statistical analysis for $AUC_{0\text{-}Tn}$, C_{max}, and T_{max} showed that there was no significant difference between nizatidine tablets and capsules ($P>0.05$). The relative bioavailability of nizatidine tablets was 97.4%. **Conclusion** The bioavailability of nizatidine tablets is equal to that of nizatidine capsules.

Key words: nizatidine; pharmacokinetics; bioavailability

尼扎替丁(nizatidine)是一种组胺H_2受体拮抗剂,竞争性地与组胺H_2受体相结合,可逆性地抑制其功能,从而抑制胃酸分泌。该药在国外以胶囊剂上市多年,临床广泛用于治疗消化性溃疡、胃食管返流性疾病和膳食引起的烧心等症状,且无明显毒副作用[1],显示了较好疗效。为评价国产尼扎替丁片的生物等效性及为新药报批和临床应用提供依据,我们对国产尼扎替丁片的药代动力学进行了研究。

1 材料与方法

1.1 主要药品和试剂

试验药:尼扎替丁片,75 mg/片,由重庆人本药物研究院研制,批号021101。对照药:尼扎替丁胶囊(爱希),150 mg/粒,由美国礼来公司生产,批号A013887。尼扎替丁对照品:由重庆人本药物研究院提供,含量99.4%,批号030401。乙腈、甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

1.2 主要仪器

Waters 2690 Alliance液相色谱仪,包括Waters 2487双波长检测器,Millennium32数据采集处理系统;高速离心机(美国Abbott公司);超纯水器(Milli-Q plus, USA ,Millipore公司);微孔滤膜及过滤装置(Millipore USA);KQ-250B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.3 研究对象

本研究共纳入22名男性健康自愿者。年龄18~23岁,体质量(57.2±4.8) kg,身高(168.3±4.7) cm,无心、肝、肾、消化道、神经系统、精神异常及代谢异常等病史;体格检查示血压、心率、心电图、呼吸状况、肝、肾功能和血象无异常。试验前两周内未用过任何药物。试验方案经本院伦理委员会讨论通过,受试者自愿签署知情同意书后进入临床试验。

作者简介:陈勇川(1970-),男,四川省成都市人,硕士,主管药师,主要从事新药临床药理研究,发表论文35篇。电话:(023)68754438

收稿日期:2004-01-06;修回日期:2004-04-19

受试者自愿签署知情同意书后进入临床试验。

1.4 血浆尼扎替丁浓度测定方法

1.4.1 色谱条件 色谱柱：Nucleosil 100-5 硅胶柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)，德国 Macherey-Nagel 公司生产；流动相：乙腈-甲醇-水-氨水 (1 000∶200∶25∶1.25，V/V)，流速 1.0 ml/min；检测波长 325 nm；柱温 30 ℃；进样量 40 μl。

1.4.2 样品处理 取待测血浆 0.3 ml，加入甲醇 0.9 ml，振荡 15 s 沉淀蛋白，高速离心(13 000 r/min)5 min，取上清液 40 μl 进样测定。

1.4.3 标准曲线的制备 取空白血浆加入尼扎替丁标准甲醇液(100 μg/ml)适量，使成为 2 000 ng/ml，再依次用空白血浆稀释成 1 000、500、250、125、62.5、15.625 ng/ml 系列的浓度，按样品处理方法处理后进样测定。

1.5 试验设计

采用随机、双交叉自身对照试验，每位受试者按双交叉设计表随机服用试验药或对照药 150 mg，早晨空腹口服温水 200 ml，服药后 2 h 方可再饮水，4 h 后进统一标准餐。1 周后交叉服用另一种药物。给药前禁食 12 h，受试者于试验前 1 d 和试验期间禁止饮用酒类和咖啡类饮料并避免剧烈运动，亦不得长时间卧床。分别于服药前与服药后 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h 取静脉血 3.0 ml，肝素抗凝，分离血浆，－40 ℃冷冻保存，2 周内测定完毕。

1.6 药代动力学数据处理

血药浓度数据用 3P87 程序(实用药代动力学计算程序，中国数理药理学会编制)自动拟合，求出药代动力学参数。

1.7 统计学方法

符号秩和检验。

2 结果

2.1 方法学考察

在上述色谱条件下，尼扎替丁分离良好，保留时间为 6.51 min，血中内源性物质不干扰样品测定。将尼扎替丁峰面积(A)对浓度(C)进行回归，得回归方程：A = －178.183 5 + 39.886 25C，r = 0.999 9，n = 7。线性范围 15.625～2 000 ng/ml，最低检测浓度为 15.625 ng/ml (以 S/N≥3 计)。高、中、低 3 种不同浓度(2 000、500、62.5 ng/ml)尼扎替丁回收率范围在 100.87～105.70，日内和日间(5 d)RSD 均未大于 1.2%。

2.2 药代动力学参数测定

将血药浓度时间数据输入微机，经 3P87 程序处理，考察一室与二室模型间的 F 检验结果，3 种权重下(1、1/C、1/C/C)的 F 值，一室与二室模型间无显著性差异(P > 0.05)。参考实测值与理论值的相关性、曲线拟合优度和 AIC 等指标，选出最优房室模型为口服吸收一室模型，权重为 1/C/C。22 名健康受试者口服 150 mg 尼扎替丁的主要药动学参数见表 1，药时曲线见图 1。

表 1 22 名健康受试者口服 150 mg 尼扎替丁主要药代动力学参数

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of nizatidine after oral administration at the dose of 150 mg in 22 volunteers

Group	$AUC_{0\text{-}Tn}$ (ng·h·ml^{-1})	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h·ml^{-1})	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$MRT_{0\text{-}Tn}$ (h)	$T_{1/2Ke}$ (h)	$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	CL/F(L/h)	V/F(L)
Test	3 832.60 ± 431.31	3 919.59 ± 427.51	1 105.63 ± 187.38	1.26 ± 0.37	3.00 ± 0.44	1.81 ± 0.22	3.22 ± 0.46	54.8 ± 22.5	136.6 ± 76.7
Reference	3 978.23 ± 611.39	4 076.53 ± 577.61	1 371.92 ± 280.98	1.09 ± 0.38	2.75 ± 0.40	1.74 ± 0.29	2.99 ± 0.41	60.6 ± 24.4	150.6 ± 72.3

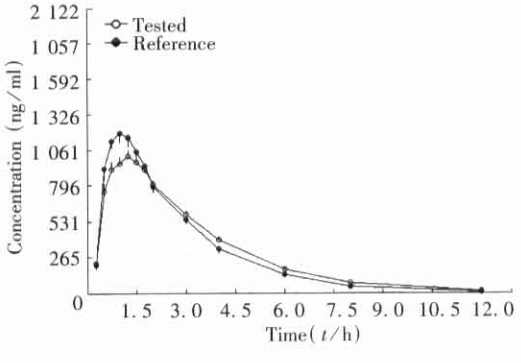


图 1 22 名健康受试者口服 150 mg 尼扎替丁血药浓度时间曲线

Fig 1 Mean concentration-time curve of nizatidine after oral administration at the dose of 150 mg in 22 volunteers

2.3 生物利用度计算

以美国礼来公司生产的尼扎替丁胶囊为标准参比制剂，计算重庆人本药物研究院研制的尼扎替丁片的相对生物利用度，$F = AUC_{0\text{-}Tn片剂}/AUC_{0\text{-}Tn胶囊} \times 100\%$，$F = AUC_{0\text{-}inf片剂}/AUC_{0\text{-}inf胶囊} \times 100\%$，结果尼扎替丁片的平均相对生物利用度分别为(97.4 ± 10.7)%和(97 ± 9.4)%。

2.4 生物等效性统计学分析

采用中国药理学会数学专业委员会编制的 3P97 生物等效性程序自动求算。AUC 由 3P87 程序用统计矩法计算得出，C_{max}、T_{max} 由实际血药浓度经时读出，方差分析及双单侧 t 检验结果表明，受试制剂尼扎替丁片 AUC 的 90%可信限落在参比制剂尼扎替丁胶囊 80%～125%，C_{max} 的 90%可信限落在参比制剂尼扎替丁胶囊 70%～143%，T_{max} 经 Wilcoxon 符号秩和检验无显著差异(P = 0.174)。因此本试验制剂尼扎替丁片与参比制剂尼扎替丁胶囊生物等效。

2.5 安全性

参与试验的 22 名受试者在给药前实验室检查及心电图检查均正常。试验过程中受试者对试验药物耐受良好，无不良反应发生。

3 讨论

本研究建立的甲醇直接沉淀蛋白的血药浓度测定方法大大简化了样品处理过程，与文献[2]报道的先碱化血浆再用氯仿-异丙醇(体积分数为 90∶10)提取相比，具有快速、简便、灵敏、经济的特点，便于实际应用。

本试验以 22 名健康男性志愿者为研究对象，对国产尼扎替丁片进行了人体生物利用度和等效性研究，

以进口尼扎替丁胶囊为参比制剂，从药物吸收程度和吸收速度两方面进行评价。结果表明，尼扎替丁片的相对生物利用度为(97.4 ± 10.7)%；受试制剂尼扎替丁片 AUC 的 90%可信限落在参比制剂尼扎替丁胶囊 80% ~ 125%，Cmax 的 90%可信限落在参比制剂尼扎替丁胶囊 70% ~ 143%，Tmax 经非参数法检验无显著差异。因此，按照国家新药生物等效性判定标准，重庆人本药物研究院研制的尼扎替丁片与参比制剂尼扎替丁胶囊生物等效。

本研究所得两种尼扎替丁制剂的主要药代动力学参数与国外文献报道[3,4]基本一致，表明尼扎替丁人体药代动力学性质无人种差异。从该受试制剂表观分布容积(136.6 ± 76.7) L 来看，其在组织中分布良好。据报道[5]，尼扎替丁在健康人体抑制 50%胃酸分泌的有效血药浓度大约为 60 ng/ml。本研究表明，在 150 mg 口服剂量下，其有效血药浓度能维持 8 h，因此，口服本品 150 mg，每天 3 次，能够满足治疗需要。

参考文献：

[1] Parente F, Bianchi Porro G. Acid inhibitory characteristics of nizatidine in man: an overview[J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1994, 206: 3 - 7.
[2] Tracqui A, Kintz P, Mangin P. Determination of nizatidine and two of its main metabolites in human serum using high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1990, 529(2): 369 - 376.
[3] Knadler M P, Bergstrom R F, Callaghan J T, *et al*. Absorption studies of the H2-blocker nizatidine[J]. Clin Pharmacol Ther, 1987, 42(5): 514 - 520.
[4] Sano H, Shinozaki Y, Seto Y, *et al*. Pharmacokinetic study in man and bioequivalence of two different nizatidine formulations after oral administration[J]. Arzneimittelforschung, 1991, 41(9): 961 - 964.
[5] Schneck D W, Callaghan J T, Bergstrom R F, *et al*. Relationship between steady-state plasma nizatidine concentrations and inhibition of basal and stimulated gastric acid secretion[J]. Clin Pharmacol Ther, 1990, 47(4): 499 - 503.

(编辑　陈聪连)

文章编号：1000-5404(2005)02-0135-01

个案与短篇

颌面部恶性黑色素瘤的病理分析

Pathologic analysis of maxillofacial malignant melanoma

王　琳[1]，吴文慧[1]，杨春江[2]，杨凌波[3]　(1 华北煤炭医学院口腔系；2 唐山市口腔医院；3 唐山市工人医院口腔科，唐山 063000)

恶性黑色素瘤是一种少见的高度恶性肿瘤，易发生血运和淋巴转移，预后差。临床对恶性黑色素瘤的诊断较困难，易发生误诊和漏诊。现对我院近 10 年来收治的颌面部皮肤及粘膜恶性黑色素瘤 11 例进行分析，探讨其病理特征对本病的诊断意义。

1　材料与方法

1.1　一般资料

我院自 1991 - 2001 年共收治颌面部恶性黑色素瘤 11 例，男性 7 例，女性 4 例，男女之比为 1.75:1。发病高峰为 41 ~ 60 岁。

1.2　原发灶部位

发生于口腔粘膜者 7 例，占 63.6%，发生于颌面部皮肤者 3 例，占 27.3%，发生于头皮者 1 例，占 9.1%。

1.3　病理学检查

本组有 9 例为手术切除标本，2 例为活检标本。肿瘤呈蓝黑色扁平结节状或乳突状，体积 0.6 ~ 4.5 cm^3，切面颜色深浅不一，从黑褐色到灰白色带黑斑不等。其中 3 例伴有皮肤或粘膜溃疡。

光镜观察本组 4 例以上皮样型和梭形细胞为主，表皮内有单个或成巢瘤细胞，即异型性黑色素细胞，数量增多，大小和形状有显著差异，表皮突被牵引不规则伸长，真皮色素细胞巢有融合倾向。细胞呈多边形，集结成滤泡状，核大深染，核仁突出，核分裂常见。本组 3 例为无色素型，细胞呈巢团状，边界不清，细胞分散，用氨化硝酸银染色和 Fontana-Masson 染色发现黑色素小体。本组有 4 例肉瘤样恶性黑色素瘤，细胞形态变异大，不同形态可重叠。

电镜观察 2 例见黑色素小体显著异常，多数呈类圆形，少数具有颗粒状空泡状形态。

免疫组化观察本组 7 例，瘤细胞浆染色均成棕褐色或棕黄色。S-100 均呈阳性反应，HMB-45 阳性反应率为 89.1%。

2　结果

2.1　病理组织学检查

恶性黑色素瘤细胞形态有明显的多形性和多样性[1]，组织形态没有明显的固定生长方式，部分类似肉瘤。瘤细胞向表皮内侵犯，可在表皮内形成瘤细胞团块，瘤细胞无成熟倾向。多数病例 HE 染色可找到黑色素，对于无色素型恶性黑色素瘤，用氨化硝酸银染色和 Fontana-Masson 染色发现黑色素。恶性黑色素瘤发病表浅，细胞间排列松散，粘连性差，核异型性高，“八”字

(下转 138 页)

作者简介：王　琳(1960 -)，女，河北省唐山市人，副主任医师，主要从事口腔病理学方面的研究。电话：0315)3725038

收稿日期：2004-04-08；修回日期：2004-09-10