文章编号:1000-5404(2009)22-2243-03

论著

氟比洛芬口崩片在健康家兔体内的药代动力学研究

来小丹,刘松青,陈勇川,代 青,贺红军,谢林利 (第三军医大学西南医院药剂科,重庆 400038)

摘 要:目的 研究氟比洛芬口崩片在兔体内的药代动力学特征。**方法** 6只受试兔随机分成2组:单剂量交叉口服氟比洛芬口崩片1片(50 mg/片)和普通片1片(50 mg/片),于一定时间采集血样,用高效液相色谱法测定24 h内的血浆药物浓度。采用DAS2.0软件对有关参数进行方差分析。**结果** 氟比洛芬口崩片和普通片 $T_{1/2}$(h)分别为(7.072±1.102)和(6.338±1.913),C_{max}(μg/ml)分别为(11.473±0.542)和(11.558±0.437),T_{max}(h)分别为(0.292±0.102)和(0.917±0.129),AUC(0-t)(μg/ml·h)分别为(77.441±10.677)和(76.741±11.890),AUC(0-∞)(μg/ml·h)分别为(84.836±12.588)和(83.305±16.980)。氟比洛芬口崩片平均相对生物利用度为102.7%。**结论** 氟比洛芬口崩片与普通片具有生物学等效性。

关键词: 氟比洛芬;口崩片;药代动力学;高效液相色谱法
中图法分类号: R944.4;R969.1;R978.19 **文献标识码:** A

Pharmacokinetics of flurbiprofen orally disintegrating tablets in healthy rabbits

LAI Xiao-dan, LIU Song-qing, CHEN Yong-chuan, DAI Qing, HE Hong-jun, XIE Lin-li (Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To assess the pharmacokinetic profiles of flurbiprofen orally disintegrating tablets. **Methods** This study was carried out in 6 rabbits using a single-dose randomized two-way crossover design. The test group was given one tablet (50 mg) of flurbiprofen orally disintegrating tablets and the reference group was given one tablet (50 mg) of common flurbiprofen tablets. The drug concentrations in their plasma were assayed by HPLC. The pharmacokinetic parameters of the 2 tablets were calculated with the DAS 2.0 software. **Results** The major pharmacokinetic parameters of test and reference tablets were as follows: $T_{1/2}$(h) were 7.072±1.102 and 6.338±1.913, C_{max}(μg/ml) were 11.473±0.542 and 11.558±0.437, T_{max}(h) were 0.292±0.102 and 0.917±0.129, AUC(0-t)(μg/ml·h) were 77.441±10.677 and 76.741±11.890, AUC(0-∞)(μg/ml·h) were 84.836±12.588 and 83.305±16.980. The mean relative bioavailability of flurbiprofen orally disintegrating tablets *vs* reference was 102.7%. **Conclusion** Flurbiprofen orally disintegrating tablets are bioequivalent to the common flurbiprofen tablets.

Key words: flurbiprofen; orally disintegrating tablet; pharmacokinetics; HPLC

氟比洛芬是丙酸类非甾体类抗炎药(NSAID)[1],主要通过抑制前列腺素合成酶起作用,具镇痛、抗炎及解热作用,其临床常用口服剂型为普通片,但对于有吞咽困难或卧床或不愿吞服药物的患者,该剂型使用不便。口腔崩解片(orally disintegrating tablet)是近年来国内外研究开发的一种速释新剂型,它的服用几乎不需用水,也无需咀嚼,药物置于舌面上,遇唾液迅速崩解后,随吞咽动作入胃起效,为患者提供了一种新的药物服用方式[2,3]。与普通制剂相比,口腔液崩解片具有吸收快、生物利用度高、服用方便、肠道残留量少、部分避免肝脏首过作用、患者的顺应性好等优点[4]。

本研究以氟比洛芬普通片作为参比制剂,通过兔体内的药代动力学实验,将自制的口腔崩解片与普通市售片进行相对生物利用度研究,以了解自制的氟比洛芬口腔崩解片与普通市售片是否具有生物等效性,并根据实验结果评价实验制剂和参比制剂在主要药动学参数上是否存在统计学差异。

基金项目: 全军医学科研"十一五"计划面上项目(06MB244)
Supported by the "Eleventh Five-year Plan" of Medical Science Foundation of PLA (06MB244)
作者简介: 来小丹,女,河南省许昌市人,硕士,药师,主要从事药物制剂方面的研究。电话:(023)68765490,E-mail:dandanxiaoduo@163.com
通信作者: 刘松青,E-mail:songqingliu@hotmail.com
收稿日期: 2009-04-30;**修回日期:** 2009-06-03

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器 Agilent 1200 高效液相色谱仪(Agilent),赛多利斯电子天平(BP 221S),Abbott 高速离心机(Germany),Vortex genius 3 型旋涡振荡机(IKA)。

1.1.2 试药 氟比洛芬对照品(100725-200401 中国药品生物制品检定所),氟比洛芬口腔崩解片(50 mg/片,自制),氟比洛芬市售片(50 mg/片, L0T 1P2816, Mylan 制药 USA),甲醇(色谱纯 Burdick and Jackson),高氯酸(分析纯,成都天华科技股份有限公司),冰醋酸(分析纯,重庆川东化工集团有限公司化学试剂厂)。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent TC-C18(4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相:甲醇:0.1% 醋酸溶液(pH 3.08) = 70:30;流速 1 ml/min;柱温 30 ℃;检测波长 247 nm;进样量 20 μl。

1.2.2 实验设计 体质量(3±0.05)kg 的家兔 6 只,雌雄各半,本校实验动物中心提供。采用单次给药,两制剂双周期自身交叉实验设计,拟完成实验药氟比洛芬口崩片和对照药氟比洛芬普通片各 6 例的药代动力学研究。实验开始前,将兔随机分为 2 组,即实验组(给予自制氟比洛芬口崩片,剂量 50 mg/只)与对照组(给予市售氟比洛芬片,剂量 50 mg/只)。普通片采用胃部插管给药的方式,口崩片放入家兔口腔后给予少量水后使其口腔保持关闭 10 min。清洗期为 1 周,1 周后交叉进行第 2 周期实验。服药前禁食 12 h,给药后 0.08、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24 h 于兔耳缘静脉取血,收集于肝素化试管中,离心,取血浆 0.5 ml 置 -70 ℃冰箱中待测。

1.2.3 血样处理 精密取血浆样品 0.1 ml 于 EP 管中,精密加入 0.2 ml 甲醇,旋涡混合,加入 0.1 ml 的 6% 高氯酸溶液,旋涡混合,13 000 r/min 离心 5 min,取上清液进样。

1.2.4 标准品储备液的制备 精密称定氟比洛芬对照品 10.00 mg 于 10 ml 棕色容量瓶中,用甲醇溶解,并稀释到刻度,混匀,封口,置 4 ℃冰箱保存。

1.2.5 标准曲线的制备 精密量取氟比洛芬对照品储备液 20 μl 于 EP 管中,加入 980 μl 空白血浆,旋涡混合,得到 20 μg/ml 浓度的溶液;精密量取此溶液 500 μl 于 EP 管中,加入 500 μl 空白血浆,旋涡混合,得到 10 μg/ml 浓度的溶液;以此等比稀释,得到浓度分别为 20、10、5、1.25、0.625、0.312 5、0.156 3、0.078 1 μg/ml 的系列样品溶液,按"1.2.3"项下的方法处理样品,最后取上清液 20 μl 进样。

1.3 数据处理

将 2 组测得的血药浓度 - 时间数据用 DAS 2.0 实用药代动力学程序软件拟合处理,求算药动学参数及相对生物利用度,对受试制剂和参比制剂进行自然对数转换后先用双交叉实验设计的统计结果分析,方差分析后进行双向单侧 t 检验及 90% 可信限考察,对 Tmax 经非参数检验进行统计,以此评价受试制剂和参比制剂是否生物等效。

2 结果

2.1 色谱条件专属性

图 1~3 显示,氟比洛芬的色谱峰与血浆杂质分离良好,保留时间为 6.7 min,血浆中杂质不影响氟比洛芬的测定。分析方法在 0.078 1~20 μg/ml 浓度范围内线性关系良好,回归方程为 y = 22.371x + 1.304,r = 0.999 8。

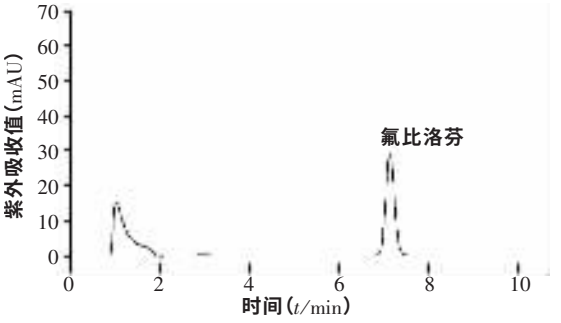


图 1 氟比洛芬对照品色谱图

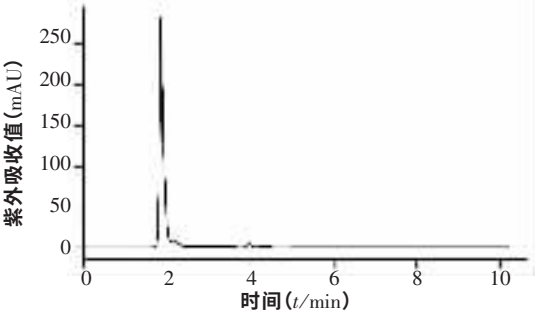


图 2 空白血浆色谱图

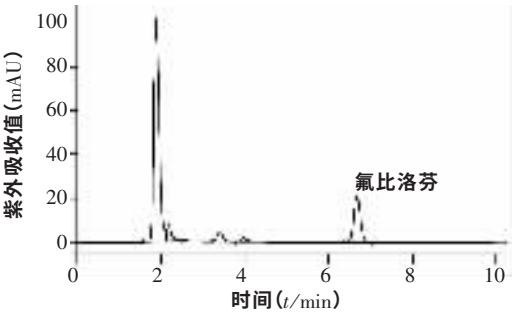


图 3 空白血浆加氟比洛芬对照品的色谱图

2.2 测定方法专属性

2.2.1 回收率实验 制备高、中、低(10.00、1.25、0.156 25 μg/ml)3 种浓度的血浆样品溶液,按"1.2.3"项下的方法处理样品,取上清液 20 μl 进样分析。由标准曲线求出各样品的浓度,将求得的浓度与已知加入浓度相比,计算样品的相对回收率,并且连续测定 5 次。结果回收率为 99.67%~107.73%。

2.2.2 精密度测定 制备高、中、低(10.00、1.25、0.156 25 μg/ml)3 种浓度的血浆样品溶液,按"1.2.3"项下的方法处理样品,取上清液 20 μl 进样分析。分别按血药浓度测定方法于

表 1　氟比洛芬口腔崩解片与普通片的药动学参数（$n=6$）

样品	$T_{1/2}$(h)	C_{max}(μg/ml)	T_{max}(h)	$AUC_{(0-t)}$(μg/ml·h)	$AUC_{(0-\infty)}$(μg/ml·h)	$AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-\infty)}$
崩解片	7.072 ±1.102	11.473 ±0.542	0.292 ±0.102	77.441 ±10.677	84.836 ±12.588	0.914 ±0.029
普通片	6.338 ±1.913	11.558 ±0.437	0.917 ±0.129	76.741 ±11.890	83.305 ±16.980	0.929 ±0.050

1 d 内每个浓度 5 个样品重复测定 5 次,并分别隔日重复测定 5 次,计算日内、日间精密度。结果日内精密度 RSD(%) <3.60,日间精密度 RSD(%) <7.92。

2.2.3　稳定性测定

2.2.3.1　血浆样品室温稳定性实验　　制备高、中、低(10.00、1.25、0.156 25 μg/ml)3 种浓度的血浆样品溶液。将血浆样品溶液在室温中放置,分别按血药浓度测定方法于 0、2、4、6 h 测定其中的氟比洛芬含量,结果其浓度与 0 h 浓度相比,未见明显差异。表明氟比洛芬血浆样品溶液在室温条件下,可保持 6 h 内稳定。

2.2.3.2　处理后样品室温稳定性实验　　制备高、中、低(10.00、1.25、0.156 25 μg/ml)3 种浓度的血浆样品,按“1.2.3”项下的方法处理样品,将处理后血浆样品溶液在室温中放置,分别按血药浓度测定方法于 0、4、8、12 h 测定其中的氟比洛芬含量,结果其浓度与 0 h 浓度相比,未见明显差异。表明氟比洛芬血浆样品经处理后,在室温条件下,可保持 12 h 内稳定。

2.2.3.3　血浆样品冻存稳定性实验　　制备高、中、低(10.00、1.25、0.156 25 μg/ml)3 种浓度的血浆样品溶液。将血浆样品溶液在 -70 ℃条件下保存,分别按血药浓度测定方法于 0、8、16 d 测定其中的氟比洛芬含量,结果其浓度与 0 h 浓度相比,未见明显差异。表明氟比洛芬血浆样品溶液在 -70 ℃ 的保存条件下,可保持 16 d 内稳定。

2.2.4　最小检测限和定量限　　经测定当信燥比 S/N = 3 时,测得血浆中检测限为 0.02 μg/ml;按信燥比 S/N = 10 时,测得血浆中定量限为 0.06 μg/ml。

2.3　*药动学参数*

将血药浓度 - 时间数据经 DAS2.0 程序处理,考察一室、二室和三室模型,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。拟合结果表明:氟比洛芬在家兔体内的药物代谢以二室模型最好。6 家兔给予氟比洛芬口崩片及市售氟比洛芬片后平均血药浓度 - 时间曲线见图 4,主要药动学参数见表 1。

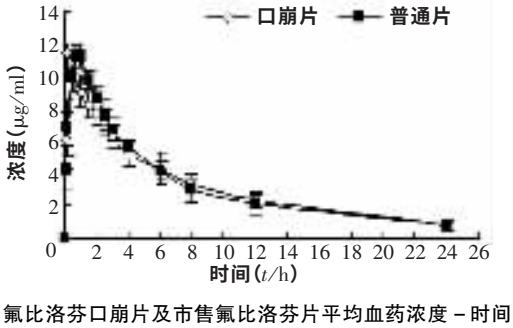


图 4　氟比洛芬口崩片及市售氟比洛芬片平均血药浓度 - 时间曲线

用药 - 时曲线下面积(AUC)之比计算得到实验制剂的平均相对生物利用度为 102.7%[$n=6$,以 AUC(0-t)计算]。2 间各参数生物比较结果表明:氟比洛芬口崩片与市售氟比洛芬普通片的 AUC(0-24)和 AUC(0-∞)比值的 90% 置信区间分别为 86.4% ~118.5% 和 84.4% ~124.9%,均落在 80% ~125% 范围内;Cmax 比值的 90% 置信区间为 84.4% ~124.9%,落在 70% ~143% 范围内,均无显著性差异。

3　讨论

本研究根据文献建立了氟比洛芬血浆浓度的 HPLC 测定方法。在血样处理中采用以甲醇和 6% 高氯酸溶液并用提取的方法,排除了血浆中杂质干扰并提纯,使药物血浆中定量限为 0.06 μg/ml。HPLC 法测定血浆中氟比洛芬的含量简便、准确,峰形良好,重现性好,回收率高,血浆中杂质分离完全,对测定无干扰,表明方法专一性强。

由药 - 时曲线可见,受试制剂氟比洛芬口腔崩解片的家兔体内动力学过程与参比制剂市售氟比洛芬普通片基本接近。相对生物利用度为 102.7%。对两制剂药动学参数 AUC(0-24)、AUC(0-∞)、C_{max} 进行分析,结果表明两制剂的各参数均无显著性差异。对 T_{max} 进行非参数检验,氟比洛芬普通片、口崩片的平均达峰时间分别为 0.92、0.29 h,经非参数检验者存在显著性差异。这是由于口崩片其主要崩解过程发生在口腔内,较普通片崩解时间[5]短。说明口崩片在体内吸收速度明显快于普通片,其在吸收速度上具有明显优势。

参考文献:

[1] 刘晓阳, 曹丰亮, 刘锡联, 等. 氟比洛芬自乳化给药系统的制备及体外溶出度考察[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(4): 463 - 466.

[2] 来小丹, 刘松青, 黄　华, 等. 氟比洛芬口腔崩解片的制备及质量控制[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(9): 837 - 839.

[3] 蔡双霜, 黄　华, 陈　莉, 等. 固态溶液技术制备辛伐他汀口腔崩解片[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(11): 1102 - 1103.

[4] 周燕文, 梁　燕, 石　全, 等. 盐酸吡格列酮口腔崩解片在人体内的生物等效性[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(3): 292 - 294.

[5] 周学敏, 王　鹤, 刘　杰, 等. 盐酸氨溴索口腔崩解片的人体生物等效性[J]. 中国临床药学杂志, 2007, 16(2): 113 - 115.

(编辑　王　红)