维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2005)02-0289-03

沙丁胺醇口腔崩解片人体生物等效性研究

李祖惠[1], 周远大[2], 何海霞[2]

(1.重庆医科大学临床学院药剂科;2.临床药理研究室,重庆 400016)

【摘 要】目的:比较沙丁胺醇口腔崩解片和普通片的人体生物利用度。方法:18 名健康志愿受试者随机交叉单剂口服沙丁胺醇口腔崩解片和普通片,用高效液相色谱法测定血药浓度,3P97 计算药动学参数和生物利用度。结果:口腔崩解片和普通片体内药时曲线符合二室模型,口腔崩解片和普通片 Cmax 分别为 17.48±5.52、16.60±6.21ng/ml,Tmax 分别为 2.47±1.04 和 2.03±1.17h,$AUC_{(0-24)}$分别为 127.34±32.66 和 131.42±37.73ng·h/ml,相对生物利用度为 98.76%±12.92%。结论:经方差分析和双单侧 t 检验,口腔崩解片和普通片具有生物等效性。

【关键词】沙丁胺醇口腔崩解片;药动学;生物等效性

【中国图书分类法分类号】R945.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2004-08-26

Bioequivalence of salbutamol orally disintegrating tablet in healthy subjects

LI Zuhui, et al

(*Department of Pharmacy, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the relative bioavailability and pharmacokinetics of salbutamol orally disintegrating tablet in 18 healthy male volunteers. *Methods*: A single dose of 8 mg of salbutamol orally disintegrating tablet was administered in a randomized crossover way in 18 volunteers and the plasma concentrations of salbutamol were determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated with 3P97 pharmacokinetic program and the bioavailability was evaluated. *Results*: The concentration-time curve of two preparations fitted two compartment model. The peak plasma levels(cmax) of salbutamol orally disintegrating tablet and market of salbutamol were 17.48±5.52 and 16.60±6.21 ng/ml, respectively. The peak time(Tmax) were 2.47±1.04 and 2.03±1.17h and AUC(0-24) were 127.34±32.66 and 131.42±37.73 ng·h/ml, respectively, The relative bioavailability of salbutamol orally disintegrating tablet was 98.76%±12.92%. *Conclusion*: The results of two one-side tests suggest that salbutamol orally disintegrating tablet is bioequivalent to the market tablet of salbutamol.

【Key words】Salbutamol orally disintegrating tablet; Pharmacokinetics; Bioequivalence

沙丁胺醇(Salbutamol SD)为选择性 β_2 受体激动剂,对支气管平滑肌有特异性的扩张作用,很少发生心悸等不良反应,作用维持时间约 3~4h。临床应用于治疗喘息支气管炎、支气管哮喘、肺气肿患者的支气管痉挛。目前国内外先后研制了 SD 普通片,缓释片和控释胶囊[1,2],为了克服现有剂型的不足,重庆康刻尔制药有限公司研制了 SD 口腔崩解片,本实验对该产品进行了人体生物利用度研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

受试药物:重庆康刻尔制药有限公司研制的沙丁胺醇口腔崩解片(简称康刻尔 SD),规格 2.4mg(相当于沙丁胺醇 2mg),批号 021001,含量 99.4%。

标准参比制剂:江苏林海药业有限公司制造分公司生产的硫酸沙丁胺醇片(简称林海 SSD),规格 2.4mg(相当于沙丁胺醇 2mg),批号为 0301151,含量 100.0%。有效期至 2004 年 12 月;批准文号:苏卫药准字(1982)第 282404 号。

沙丁胺醇标准对照品(简称 SD):购自中检所,批号 0204-9701。精密称取 SD10.5mg,用适量甲醇溶解,置 50ml 容量瓶中,加甲醇至刻度,混匀,即为 210μg/ml 的 SD 标准储备液。使用时用甲醇稀释为 840ng/ml 的工作浓度。

1.2 研究对象

18 名男性健康志愿者,汉族,平均年龄 22.3±1.14 岁;平均体重 62.0±8.577kg;平均身高 170.2±6.42cm。实验前所有受试者经肝功、肾功、血压、心电图检查均正常。于充

作者介绍:李祖惠(1972-),女,药师,
主要研究方向:临床药理。

维普资讯 http://www.cqvip.com

分了解试验内容后自愿签署知情同意书。

1.3 实验方法

1.3.1 给药方法及血样采集试验前禁食 12h 后，于次日晨 8 时空腹吞服参比制剂林海 SSD4 片(相当于 SD8mg)，用 200ml 温开水服药；或将试验制剂康刻尔 SD4 片(相当于 SD8mg)置于舌面，不用水，也不咀嚼，药在口腔崩解后，随唾液吞咽入胃。服药当日统一进标准餐。受试期间禁止大量活动，禁止吸烟、饮酒及含酒精、咖啡因饮料，试验期间禁一切非试验药物。

于给药前及给药后 0、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、24.0h，抽取前臂静脉血 3.0ml，分离血浆，低温保存(－20℃)，待测(第 1 周期)。间隔 2 周后交换服用另一种沙丁胺醇制剂，按上法采取静脉血。文献报道[3,4]，本品 Tmax(达峰时间)为 2～5h 左右，$t_{\frac{1}{2}}\beta$(消除半衰期)为 4～8h 左右，根据《中华人民共和国药典》2004 年版“药物制剂生物利用度和生物等效性试验指导原则”的要求，在达峰时间前取样 3～4 个点，在峰时间后取样 8～10 个点，取样持续 5 个半衰期以上。

1.3.2 血浆样品检测

1.3.2.1 仪器与色谱条件 日本岛津高效液相色谱仪，LC－10 泵系统，SPD－10A 型可调波长紫外检测器和 C－R7Ae plus 积分仪；色谱柱 HYPERSIL C_{18} 5μm 粒径，200×5.0mm ID；预柱；固定进样环 50μl；参考文献[4,5]，选择如下色谱条件：流动相：甲醇—磷酸盐缓冲液(0.073mol/L $KH_2H_2PO_4$，用 H_3PO_4 调 pH 至 2.8)(V/V)为 10∶90，流速 1.4ml/min；紫外检测波长：200nm；柱温：室温。在此条件下 SSD 与血浆内源性杂峰分离良好(见图 1)。

1.3.2.2 样品处理 参照文献[5]先后用甲醇和水(三蒸水)各 1ml 活化小柱(Alltech C_{18})，取受试者血浆 1.0ml 加于小柱上，2min 后减压，控制血浆流速＜1ml/min，分别用水(1ml×3)和乙腈(1ml×1)清洗小柱，流速＜1ml/min，每次清洗后抽干残留液。用 2ml 甲醇重力洗脱 SD，减压获取的残留液与前述洗脱液合并，常温下氮气吹干。残留物 50μl 流动相复溶，进样 40μl。

1.3.2.3 标准曲线 在空白血浆中分别添加 SD 使血药浓度相当于 42.0000、21.0000、10.5000、5.2500、2.6250、1.3125、0.6562、ng/ml，按血浆样品的处理与测定方法进行处理和测定，所得数据经回归，得标准曲线方程。SD 面积 Y 与 SD 浓度 X 的关系为：$Y=0.2812\times(-0.3222)$，$r=0.9979$。

1.3.2.4 回收率及日内与日间精密度 按照标准曲线制作方法，采用高、中、低三个浓度，评价本法测定血浆中 SD 含量的回收率；日内、日间相对标准差(RSD)见表 1；最低检测浓度(LOQ)0.6562ng/ml($n=5$，RSD=13.33%)。

1.3.2.5 数据处理

血药浓度数据用中国数学药理学会编制的 3P97 药代动力学程序进行处理，拟合房室模型并计算有关药代动力学参数。AUC_{0-24} 用线性梯形法计算，参数 Tmax，Cmax 均为实测值。采用各受试者的康刻尔 SD 与林海 SSD 的 $AUC_{(0-T)}$，分别计算康刻尔 SD 的相对生物利用度，并求其均值与标准差。

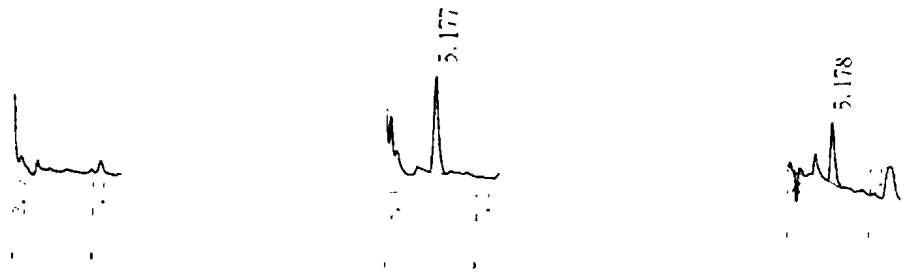
1.3.2.6 统计学分析

康刻尔 SD 与林海 SSD 的 $AUC_{(0-T)}$、Cmax、F 经对数转换方差分析，Tmax 经非参数统计 Kruskll－Wallis 法计算，以 $P<0.05$ 为有显著性差异，$P<0.01$ 为有非常显著性差异。

2 结 果

2.1 单剂量相对生物利用度试验结果

18 名受试者交叉服用康刻尔 SD 或林海 SSD 各 8mg 后，各药物经时血药浓度数据见表 2，两组平均血药浓度－时间曲线见图 2。



A. 空白血浆　　C. 空白血浆＋SD　　D. 1h 样品

图 1 色谱图

表 1 回收率与精密度试验结果

added(ng/me)	Founded(ng/me)	with－day RSD(%)	Founded(ng/me)	Befween－day RSD(%)	Recovery(%)
2.265	2.96±0.18	6.08	3.00±0.20	6.67	99.20±5.37
5.250	5.06±0.23	4.94	5.06±0.36	7.11	102.59±3.08
10.500	8.86±0.45	5.08	8.15±0.60	7.36	92.87±4.02

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 18 名志愿受试者分别单剂服用康刻尔 SD 或林海 SSD8mg 后不同时间的血药浓度(ng/ml)

Kang keer Group		time(h)												
		0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8	10	12	24
SD	$\bar{x}$	3.51	7.50	12.23	12.62	12.38	11.56	11.01	11.43	8.23	5.98	5.07	3.62	1.66
	sD	2.12	4.46	5.79	5.17	5.66	4.96	2.63	3.59	2.44	1.77	1.36	1.60	1.30
Linhai SSD	$\bar{x}$	3.50	7.28	12.90	13.30	11.94	11.55	10.97	10.64	8.40	6.89	5.24	3.75	1.92
	sD	2.31	3.28	6.93	5.53	4.47	5.29	3.84	4.56	3.43	2.57	1.71	1.58	0.88

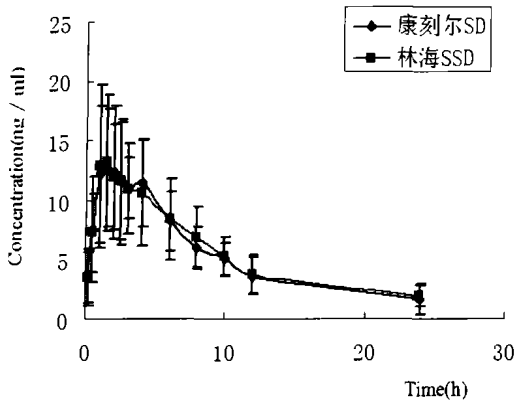


图 2 口服沙丁胺醇后药时曲线

2.2 药代动力学参数

康刻尔 SD 与林海 SSD 的有关药代动力学参数见表 3。

表 3 沙丁胺醇制剂在人体内的药代动力学参数比较($n=18$)

参 数	康刻尔 SD	林海 SSD
$T_{1/2}ke$(h)	6.27±3.04	6.29±2.52
Tmax(h)*	2.47±1.04	2.03±1.17
Cmax(ng/ml)*	17.48±5.52	16.60±6.21
$AUC_{(0-\infty)}$(h)(ng·h/ml)	153.94±39.92	158.84±40.89
$AUC_{(0-T)}$(h)(ng·h/ml)	127.34±32.66	131.42±37.73
F(%)	98.76±12.92	

* 为实测值

2.3 统计学分析结果

康刻尔 SD 与林海 SSD 的 $AUC_{(0-T)}$ 分别为 127.34±32.66 和 131.42±37.73ng·h/ml,相对生物利用度分别为 98.76%±12.92%,经对数转换方差分析结果制剂间无显著差,F 为 0.210,$P>0.05$;90%置信区间康刻尔 SD 为 89.18%~107.50%,与林海 SSD 等效。

康刻尔 SD 与林海 SSD 的 Cmax 分别为 17.48±5.52 和 16.60±6.21ng/ml。经对数转换方差分析结果制剂之间无显著差异 F 为 0.341,$P>0.05$;90%置信区间康刻尔 SD 为 85.54%~132.29%,与林海 SSD 等效。

Tmax 经非参数统计 Kruskll-Wallis 法计算,康刻尔 SD 与林海 SSD 的 Rank 分别为 592.5 和 470.5;结果判定:康刻尔 SD 与林海 SSD 的 Tmax 无显著性差异。

上述统计结果分析,表明两种制剂为生物等效制剂。

3 讨 论

本研究采用固相获取的方法首先对样品进行处理,主要血药浓度低,水溶性溶媒提取差,小柱固相提取率高,经乙腈和水,使杂质容易去除干净,最后经甲醇重力洗脱 SD,浓度高,获得较纯的 SD,此法简单易行,无须特殊设备,重现性好,无杂质干扰色谱图相,精密度高和回收率均符合药动学研究要求。

18 例自愿受试者单次口服 8mg 口腔崩解片后,所得药动学参数与文献报道接近[1,2],康刻尔 SD 相对于林海 SSD 相对生物利用度为 98.76%±12.29%,所得其他药动学参数 AUC_{0-24}、Cmax、Tmaxt $t_{\frac{1}{2}}$ 分别为 127.34±32.66ng·h/ml、17.48±5.52ng/ml、2.47±1.04h 和 6.27±3.04h,与林海 SSD131.42±37.73ng·h/ml、16.60±6.21ng·h/ml、2.03±1.17h 和 6.29±2.52h,经方差分析,双单侧 t 检验和计算 1-2α 置信区间,结果表明两种制剂生物等效。

参 考 文 献

[1] 周显保,孙金芳,曾 林,等.单剂量硫酸沙丁胺醇普通片和缓释片药代动力学研究比较研究[J].中国临床药学杂志,1998;7(1):19-21.

[2] 王建新,赵立霞,秦永华,等.硫酸沙丁胺醇缓释胶囊人体药代动力学和生物利用度[J].药学学报,2000;35(9):683-687.

[3] 杜小莉,朱 珠,傅 强,等.沙丁胺醇气雾剂在健康受试者体内的药代动力学及生物利用度研究[J].药学学报,2001;36(8):616-620.

[4] 杜小莉,朱 珠,傅 强,等.20min 采血药动学方法评价沙丁胺醇气雾剂的生物等效性[J].中国药学杂志,2002;37(9):689-691.

[5] 温新国,锶小希,李沛林,等.硫酸沙丁胺醇控释胶囊释放度的 HPLC 测定[J].广东药学,2002;12(4):13-14.