维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)02－0188－03

阿维 A 胶囊人体生物等效性研究

蒙 华[1], 王 宁[1], 周远大[2], 毛 郴[1], 何海霞[2]

(1.重庆医科大学临床学院药剂科;2.重庆医科大学临床药理研究室,重庆 400016)

【摘 要】目的:对重庆华邦制药有限公司研制的阿维 A 胶囊(国产阿维 A 胶囊)与瑞士罗氏制药厂生产的阿维 A 胶囊 (进口阿维 A 胶囊) 进行人体相对生物利用度评价。方法:20 名男性健康志愿者随机交叉单剂量口服国产或进口的阿维 A 胶囊,高效液相色谱法测定血浆中阿维 A 浓度,经 3p97 生物利用度和生物等效性计算程序处理拟合。结果:国产或进口的阿维 A 胶囊体内药时曲线符合一室模型,国产或进口的阿维 A 胶囊:C_{max}分别为 490.51±136.50,470.91±118.59ng/ml;T_{max}分别为 4.13±1.16 和 3.75±1.18h;$AUC_{(0\sim24)}$,分别为 2891.97±809.60,2883.01±905.60ng·h·ml^{-1},相对生物利用度为 100.23±11.03%。结论:经方差分析和单双侧 t 检验,表明国产或进口的两种胶囊具有生物等效性。

【关键词】阿维 A;生物利用度;生物等效性;HPLC

【中国图书分类法分类号】R969.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－09－02

Bioavailability of acitretin capsules in healthy subjects

MENG Hua, et al

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

【Abstract】*Objective*: To study the relative bioavailability and pharmacokinetics of domestic acitretin capsules in 22 healthy male volunteers. *Methods*: A single dose of 50mg of domestic or imported acitretin was administered by randomized crossover way in 22 volunteers and the plasma concentrations of acitrctin were determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters were calculated with 3p97 pharmacokinetic program and the bioequivalency was evaluated. *Results*: The concentration－time curves of two preparations fitted one－compartment model. The peak plasma levels(C_{max})of domestic and imported acitretin were 490.51±136.50 and 470.91±118.59ng/ml respectively. The peak time(T_{max}) were 4.13±1.16 and 3.75±1.18h respectively. And $AUC_{(0\sim24)}$ were 2891.97±809.60 and 2883.01±905.60ng·h·ml^{-1} respectively. The relative bioavailability of domestic acitretin capsule was 100.23±11.03%. *Conclusion*: The result of two one－sided tests suggests that the domestic capsule is bioequivalent to the imported capsule.

【Key words】Acitretin; Bioavailability; Bioequivalence; HPLC

阿维 A(Acitretin,AC)属第二代口服芳香维 A 酸类药物,临床上常用于治疗囊肿性或结节性痤疮、顽固性斑块状银屑病、脓疮型银屑病、红皮病型银屑病[1]。有关阿维 A 的生物利用度及生物等效性研究,国内尚未见报道。本文对国产阿维 A 胶囊的药代动力学及生物利用度进行了研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 药品及来源

受试药物:重庆华邦制药有限公司研制的阿维 A 胶囊(简称 ACG),10mg/粒,批号 990703,含量 99.2%;

标准参比制剂:瑞士罗氏制药厂生产的阿维 A 胶囊(简称 ACJ),10mg/粒,批号 9903W1002,有效期 2002 年 5 月;进口许可证号:X970065。

阿维 A 标准对照品(简称 AC):含量 99.7%,由重庆华邦制药有限公司提供。精密称取阿维 A 标准对照品 11.1mg,用适量 N.N－二甲基甲酰胺溶解,置 50ml 容量瓶中,加甲醇至刻度,混匀,即为 222μg·ml^{-1}的阿维 A 标准储备液。

内标物:安定(DZP),重庆制药七厂提供,批号 980102,纯度 99.8%。

1.2 志愿者

20 名男性健康志愿者,汉族,平均年龄 23.45±0.94 岁(22～25);平均体重 60.85±4.96kg(54～73);平均身高 168.50±5.12cm(160～180)。实验前所有受试者经肝功、肾功、血脂、血压、心电图等检查均正常,受试前两周内未用一切药物,受试期间忌烟酒和剧烈体力活动。受试者试验前均签署知情同意书。试验方案报院伦理委员会审批。

作者介绍:蒙 华(1964－),女,主管药剂师,主要研究方向:药代动力学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.3 给药方法及血样采集

本实验采用自身交叉单剂量口服给药。20 名受试者随机分为两组,每组 10 名。受试者禁食 12h 后,于次日晨 8 时统一进标准餐(200ml 鲜奶和一块面包),同时吞服 10mg×5 粒国产 ACG 或进口 ACJ,给药后 4h 统一进中餐。在给药前及给药后 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12、24h,抽取前臂静脉血 2.5ml,用肝素抗凝,分离血浆,低温保存(-20℃),待测。间隔 2 周后交换服另一种胶囊,再按上法采血。

1.4 血药浓度测定

HPLC 测定条件:日本岛津高效液相色谱系统,LC-10AT$_{vp}$泵,SPD-10A$_{vp}$可调波长紫外检测器和中北工作站;色谱柱 Nucleosil C_{18} 7μm 粒径,150mm×4.6mmID;固定进样环 20μl;、参考文献[2,3],选择如下色谱条件,流动相:甲醇—0.04mol/L 醋酸氨(pH6.8)=84:16(V/V)、流速 0.85ml/min;紫外检测波长:240nm;柱温:室温。

血浆样品的处理:取受试者肝素抗凝血浆 1.0ml,加 DZP 50μl(588μg/ml),加乙醚 5.0ml,旋摇 1min,静置,取乙醚层,室温下氮气吹干,100μl 甲醇复溶,进样。

1.5 方法学评价

标准曲线:在空白血浆中分别添加 AC 标准液使血药浓度相当于 22.2、55.5、111.0、222.0、444.0、888.0ng/ml,按血药浓度测定方法进行测定,所得数据经回归,得标准曲线方程。AC 峰面积与 DZP 峰面积的比值(R)和 AC 浓度(C)的关系为:$R=3.14\times10^{-3}C+6.2017\times10^{-5}$,$r=0.9997$。

回收率、精密度与最低检测浓度(LOQ):按照标准曲线制作方法,采用高、中、低(22.2、111.0、444.0ng/ml)3 个浓度,评价本法测定血浆中 AC 含量的回收率分别为 93.68±7.22、87.88±3.44、88.14±2.16;日内及日间相对标准差(RSD)分别为 8.52%、4.75%、4.76%及 9.26%、7.67%、7.24%;LOQ 为 2ng/ml。

1.6 数据处理

采用 3p97 计算机软件(中国数学药理学会),选择最佳药代动力学模型,计算各个体的药代动力学参数,C_{max}、T_{max} 以实测值计算,AUC 按梯形面积法计算,时间范围取 0~24h。

采用 ACG 与 ACJ 的 AUC 计算相对生物利用度(F)。各项药代动力学参数用 t 检验检验;相对生物利用度参数(AUC、C_{max}、T_{max})的统计分析采用方差分析、单双侧 t 检验。

2 结 果

2.1 色谱行为

在选定的色谱条件下 AC 与内标 DZP 及血浆中内源性杂峰分离良好,见图 1。

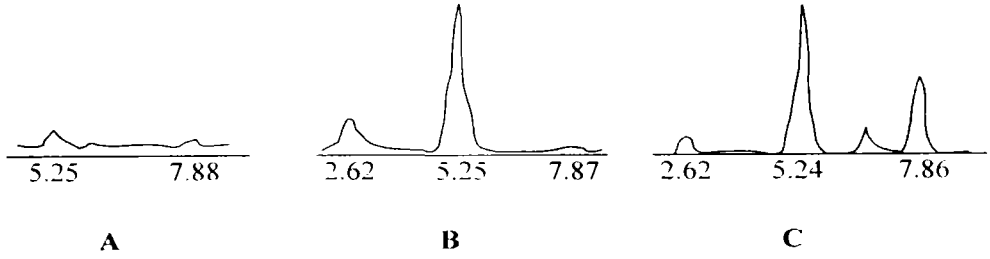


图 1 空白血浆(A)、空白血浆+DZP(B)、空白血浆+DZP+AC(C)的色谱图

2.2 药动学参数及生物利用度

20 名受试者服用 ACG 和 ACJ 后的平均药时曲线见图 2。受试者血药浓度数据经 3p97 软件处理,r^2、AIC、F 三项指标均显示一室模型最佳;主要药动学参数见表 1;国产和进口两种 AC 胶囊的生物利用度参数比较见表 2。

表 1 国产和进口 AC 胶囊在人体内的药代动力学参数($n=20$)

参数	ACG	ACJ
lag time(h)	0.70±0.52	0.70±0.45
$t_{1/2}$Ka(h)	1.80±1.04	1.61±1.09
$t_{1/2}$Ke(h)	3.91±1.59	3.04±10.81
Tmax(h)	4.13±1.16	3.75±1.18
Cmax(ng/ml)	490.51±136.50	470.91±118.59
$AUC_{(0\sim24)}$(ng·h/ml)	2891.97±809.60	2933.01±905.60

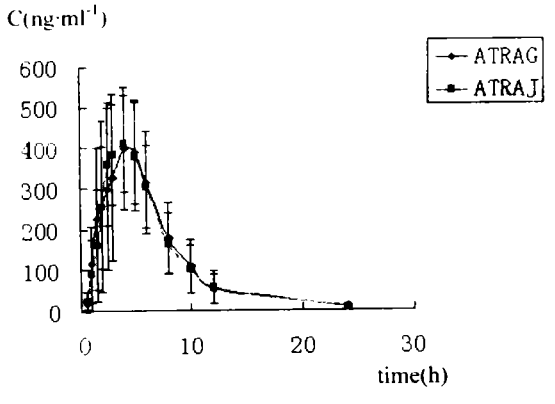


图 2 两种 AC 胶囊在人体内的平均药时曲线

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 国产和进口 AC 胶囊在人体内的相对生物利用度参数

No	C_{max}(ng/ml)		T_{max}(h)		$AUC_{(0-24)}$(ng·h/ml)		ATRAG 胶囊相对
	ATRAJ	ATRAG	ATRAJ	ATRAG	ATRAJ	ATRAG	生物利用度(F)%
1	539.02	562.46	5	4	3286.51	3463.96	105.40
2	547.81	834.91	4	2.5	4678.91	4077.18	87.14
3	240.21	354.46	3	2.5	1647.82	1657.44	100.58
4	298.80	310.52	6	2.5	1548.65	1589.42	102.63
5	454.07	531.53	5	6	3269.83	3505.68	107.21
6	565.39	524.38	3	3	2752.25	3124.38	113.52
7	553.67	559.53	4	4	3462.13	2865.40	82.76
8	492.15	503.87	4	4	3454.71	2803.50	81.15
9	319.31	389.62	4	5	1998.78	2280.78	114.11
10	433.56	662.07	6	4	3995.95	3837.38	96.03
11	495.08	606.40	4	5	3771.82	4123.47	109.32
12	503.87	374.97	4	5	2866.96	2400.58	83.73
13	670.86	679.64	2.5	5	3919.98	3728.78	95.12
14	457.00	536.10	2.5	2	2763.95	2978.95	107.78
15	656.39	325.16	5	6	3810.84	3633.00	95.33
16	439.13	462.86	2.5	4	2537.05	2582.02	101.77
17	421.84	337.93	3	4	2478.81	2596.64	104.75
18	626.91	418.91	2.5	5	2666.84	2366.58	88.74
19	336.88	424.77	2.5	4	1173.27	1369.21	116.70
20	366.18	410.12	2.5	5	2575.14	2855.03	110.87
$\bar{x}\pm$	470.91±	490.51±	3.75±	4.13±	2933.01±	2891.97±	98.60
s	118.59	136.50	1.18	1.16	905.60	809.60	11.03
P	>0.05		>0.05		>0.05		

2.3 相对生物利用度统计分析

表 2 中数据经交叉试验方差分析，两种片剂间 T_{max}、C_{max}、$AUC_{(0\sim24h)}$ 均无显著性差异（$P>0.05$）。ATRAG 与 ATRAJ 的 $AUC_{(0\sim24h)}$ 分别为 2891.97±809.60 和 2933.01±905.60ng·h/ml，相对生物利用度为 98.60%±11.03%；经双单侧 t 检验，结果低侧 $T=8.66$，高侧 $T=9.28$（单侧 $t_{0.05(18)}=1.734$），进口 AUC(1—2α)置信限为 2502.4～3465.2ng·h/ml，ACG 试验品的 AUG(2891.97ng·h/ml)在置信区间内，表明两者为生物等效制剂。

3 讨 论

用正相和反相高效液相色谱法测定血浆中阿维 A 浓度国外已有文献介绍[4]，但国内尚无报道。本实验采用乙醚提取阿维 A，经反相高效液相色谱法测定血浆中阿维 A 浓度，样品和内标分离好，无杂峰干扰，保留时间恒定，方法简单、准确和灵敏，适合临床进行血药浓度监测。

临床应用中本品随同食物服用并不影响其吸收，而且还能明显提高其生物利用度[5]。本研究中受试者服药时同时服用 200ml 鲜奶和一块面包，其 ACG 和 AC C_{max} 分别为 490.51±136.50，470.91±118.59ng/ml；T_{max} 分别为 4.13±1.16 和 3.75±1.18h，$AUC_{(0\sim24)}$ 分别为 2891.97±809.60，2883.01±905.60(ng·h/ml)，与文献报道类似。

本研究结果表明 $t_{1/2}\beta$ 分别为 3.91±1.59 与 3.04±1.08h，提示本品自体内排出较快，不易蓄积，其发生严重不良反应较少。

参 考 文 献

[1] 李家泰，主编. 临床药理学[M]. 北京：人民卫生出版社第 2 版，1999；1357.

[2] Lofberg B; Chahoud I; Teratogenicity of the 13－cis and all－trans－lsomers of the aromatic retinoid etretin: Correlatation to transpl acental pharmacokinetics in mice during organogenesis after asingle oral dose[J]. Teratology, 1990; 41: 707－716.

[3] Larsen F G, Jakobsen P, Larsen C G, et al. single dose pharmacokinetics of etretin and etretinate in psoriatic patients [J]. Toxicology, 1987; 61: 85－88.

[4] Thongnopnua P; Zimmerman C L; simuteonus microassay for etretinate and its active metabolite etretin, by reversed－phase high－per－formance liquid chromatography[J]. Journal of chromatography, 1988; 433: 345－351.

[5] 扬藻宸，主编. 药理学和药物治疗学[M]. 第 1 版，北京：人民卫生出版社，2000；2223.