维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)05－0614－03

国产氯雷他定片人体生物等效性研究

刘　宇，毛　郴，何海霞，周远大

(重庆医科大学临床学院药剂科，重庆　400016)

【摘　要】目的：20 名健康男性受试者随机交叉口服 20mg 西南合成制药总厂研制的氯雷他定片(LORAX)与上海先灵葆雅制药有限公司生产的氯雷他定片(开瑞坦，LORAS)进行药代动力学和生物等效性研究。方法：采用高效液相色谱法测定血中氯雷他定浓度。结果：经 3p97 程序拟合和计算，LORAX 和 LORAS 的 C_{max}为8.59±6.70 和 9.59±8.22ng/ml；T_{max}为 1.08±0.41 和 1.21±0.28h；AUC_{0-t}为 27.29±24.54 和 27.12±20.64ng·h/ml。结论：经方差分析和双单侧检验，结果表明两者具有生物等效性，LORAX 片的相对生物利用度为 100.63±14.27%。

【关键词】氯雷他定；生物等效性；高效液相色谱法

【中国图书分类法分类号】R969.1　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－09－12

Study on the bioequivalence of domestic loratadine in healthy volunteers

LIU Yu, et al

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

【Abstract】*Objective*: To study the bioequivalence and pharmacokinetics of two kinds of loratadine tablets in 20 healthy volunteers. *Methods*: An oral dose of 20mg of test or reference loratadine tablets was given according to a randomized 2－way cross－over design, blood samples were withdrawn up to 12 hours past administration, and plasma concentration of loratadine was determined by HPLC method. *Results*: The peak plasma levels (C_{max}) of loratadine test drug and reference drug were 8.59±6.70 or 9.59±8.22ng/ml respectively. The peak time (T_{max}) were 1.08±0.41 or 1.21±0.28h respectively, and AUC_{0-t} were 27.29±25.54 or 27.12±20.64ng·h/ml respectively. *Conclusion*: The result of statistic analysis and tow one－sided test suggest that the domestic loratadine talbet is bioequivalent to the imported tablet. The relative bioavailability of domestic loratadine tablets is 100.63%±14.27%.

【Key words】Loratadine; Bioequivalence; HPLC

氯雷他定(Loratadine)是一种三环抗组胺药，选择性拮抗外周组胺 H_1 受体，对中枢神经系统的 H_1 受体亲和力弱，副作用小。其抗组胺作用快、强、持久，主要用于过敏性鼻炎、急性或慢性荨麻疹及其它过敏性皮肤病。本文为评价西南合成制药总厂研制的氯雷他定片在人体的相对生物利用度，对 20 名健康男性志愿者随机自身交叉单剂量口服西南合成制药总厂研制的氯雷他定片与上海先灵葆雅制药有限公司生产的氯雷他定片采用了 HPLC 方法进行血药浓度测定，并对两种氯雷他定片在人体的药代动力学与相对生物利用度进行研究。

1　材料和方法

作者介绍：刘　宇(1974－　)，女，药师，
主要研究方向：药代动力学。

1.1　药品与试剂

受试药物：西南合成制药总厂研制的氯雷他定片(简称 LORAX)，10mg/片，批号 020101。

标准参比制剂：上海先灵葆雅制药有限公司生产的氯雷他定片(开瑞坦、简称 LORAS)，10mg/片，批号 01HRXF1008，有效期至 2005 年 8 月 26 日；批准文号：(97)卫药准字 J－20 号。

标准对照品(简称 LORA)：由西南合成制药总厂提供，批号 990101，纯度 99.2%。精密称取 LORA 11.8mg，用适量甲醇溶解，置 25ml 容量瓶中，加甲醇至刻度，混匀，即为 472μg/ml 的 LORA 标准储备液。

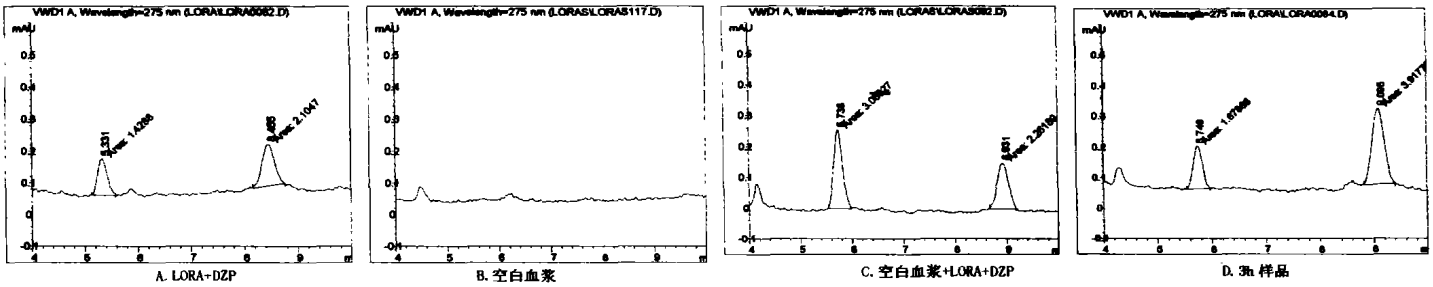
内标物：安定(简称 DZP)，由湖北制药厂生产。精密称取 DZP 标准对照品 19.3mg，用适量甲醇溶解，置 50ml 容量瓶中，加甲醇至刻度，混匀，即为 386μg/ml 的 DZP 标准储备液。

1.2　仪器和色谱条件

Agilent 1100 系列高效液相色谱仪，Agilent 1100 可调波

维普资讯 http://www.cqvip.com

长紫外检测器和 Agilent 1100 工作站;色谱柱 Kromasil^{TM} C_{18} 7μm 粒径,150×4.6mmID;固定进样环 50μl;流动相:乙腈 - 水 0.5mol/K KH_2PO_4 - H_3PO_4 溶液 = 38:54:8:0.1(V/V),流速 2.0ml/min;紫外检测波长:275nm;柱温:室温;内标为 DZP[1]。在此条件下 LORA 与内标 DZP 及血浆中内源性杂峰分离良好(见图 1)。



A. LORA+DZP　B. 空白血浆　C. 空白血浆+LORA+DZP　D. 3h 样品

图 1　色谱图

1.3　受试对象

20 名男性健康志愿者,汉族,平均年龄 22.6 ± 0.75 岁(21～24);平均体重 63.1 ± 4.85kg(54～70);平均身高 169.5 ± 4.24cm(160～176)。所有受试者经肝功、肾功、血压、心电图检查均正常,受试前两周内未用一切药物,试验前均签署知情同意书并经医院伦理委员会讨论通过。

1.4　试验设计及给药方法

采用双周双制剂交叉试验设计,单剂量口服给药。将 20 名受试者随机分为 A、B 两组,每组 10 名,在Ⅰ、Ⅱ阶段分别交叉口服 LORAX 或 LORAS,交叉服药前经 1 周清洗期。服药前禁食 12h 后,于次日晨 8 时空腹吞服 20mg[1,2] LORAS 或 LORAX(200ml 温开水服药)。服药当日统一进标准餐。受试期间禁止剧烈活动,禁止吸烟、饮酒、咖啡因类饮料。

1.5　样品采集

于服药后 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0h,抽取前臂静脉血 3.0ml,分离血浆,低温 - 20℃保存,待测。间隔 1 周后交换口服另一种片剂,按上法采取静脉血[2,3]。

1.6　样品处理及血药浓度测定

取受试者血浆 1ml,加内标 50μl(0.853ng/ml)和 1mol/L NaOH 0.1ml,混匀,分别用 2ml 乙醚:正已烷(1:1)旋摇 1min,提取两次,合并两次有机相;然后加 1mol/L HCl 3.0ml 旋摇 1min,弃有机层;对水层加 10mol/L NaOH 0.5ml,再加乙醚:正已烷(1:1)3ml,旋摇 2min,静置,取上清液在 40℃水浴用氮气吹干,用 100μl 流动相复溶,进样 50μl。

1.7　数据处理

采用 3p97 计算机软件(中国数学药理学会),按血药浓度 - 时间模拟药时曲线模型,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。时间取值范围 0～12h,计算方法如下:

$$AUC_{(0\sim t)} = \sum_{i=1}^{n} \frac{(C_{i-1} + C_i)}{2}(t_i - t_{i-1})$$

$$F = \frac{AUC_{(0\sim 12)}(LORAX)}{AUC_{(0\sim 12)}(LORAS)} \times 100\%$$

采用各受试者的 LORAX 与 LORAS 的 $AUC_{(0\sim 12h)}$ 分别计算相对生物利用度(F),用均值与标准差表示。采用 PEMS 统计软件包对两组的 AUC、C_{max}、T_{max} 分别进行单双侧 t 检验、方差分析并判断生物等效性。

2　结　果

2.1　标准曲线

在空白血浆中分别添加 LORA 使血药浓度相当于 45.312、22.656、11.328、5.664、2.832、1.416、0.708ng/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,LORA 峰高/DZP 峰高比 R 与 LORA 浓度 C 的关系为:R = 0.3524C - 0.2303,r = 0.9986。最低检测浓度(LOQ)0.708ng/ml(n = 5,RSD = 7.84%)。

2.2　方法回收率及日内、日间精密度

按照标准曲线制作方法,采用高、中、低 3 个浓度,评价本法的回收率及日内、日间 RSD。结果本法的平均回收率为 95.51 ± 6.10%(n = 15);日内 RSD 为 4.77～5.05%(n = 15);日间 RSD 为 1.43～7.56%(n = 15)。

2.3　药时数据及参数

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 LORAX 在人体内的相对生物利用度参数

No	C_{max}(ng/ml)*		T_{max}(h)*		$AUC_{(0\sim12h)}$(ng·h/ml)		LORAX 相对生物利用度(F)%
	LORAX	LORAS	LORAX	LORAS	LORAX	LORAS	
1	8.34	12.91	1.0	1.0	31.70	35.21	90.03
2	6.64	6.98	1.5	2.0	17.84	18.72	95.30
3	3.29	4.51	0.75	1.5	14.76	17.66	83.58
4	4.17	5.25	1.5	0.75	9.54	8.92	106.95
5	10.70	8.46	0.75	1.0	21.24	23.47	90.50
6	9.17	12.00	1.0	1.0	36.56	32.73	111.74
7	4.43	4.42	0.75	0.75	10.14	8.04	126.12
8	5.93	7.47	2.0	1.0	36.28	44.71	81.14
9	3.60	2.81	1.0	2.0	14.06	12.97	108.40
10	4.00	5.17	1.0	1.0	9.28	10.91	85.06
11	16.77	17.51	1.0	1.0	45.52	46.46	97.98
12	30.11	38.48	2.0	1.5	116.28	92.36	125.90
13	2.01	1.84	0.75	1.0	4.08	4.54	89.87
14	4.43	5.65	1.0	1.0	16.30	14.46	112.72
15	7.75	15.13	0.75	1.0	34.38	41.03	83.79
16	18.25	17.57	1.0	1.5	48.58	50.37	96.45
17	7.35	7.21	0.75	1.0	18.83	22.76	82.73
18	7.56	8.23	1.5	1.5	14.02	15.43	90.86
19	4.20	4.06	0.75	1.5	13.92	14.08	98.86
20	13.03	6.24	0.75	1.0	32.42	27.61	117.42
$\bar{x}$	8.59	9.59	1.08	1.21	27.29	27.12	100.63
SD	6.70	8.22	0.41	0.28	24.54	20.64	14.27

*实测值

表 2 LORAX 与 LORAS 在人体内的药代动力学参数($n=20$)

参 数	LORAX	LORAS
lag time(h)	0.21±0.13	0.20±0.13
$t_{1/2}$Ka(h)	0.21±0.21	0.30±0.29
$t_{1/2}$Ke(h)	3.03±0.98	2.65±0.81
T_{max}(h)*	1.08±0.41	1.21±0.28
C_{max}(ng/ml)*	8.59±6.7	9.59±8.22
$AUC_{(0\sim T)}$(ng·h/ml)	27.29±24.54	27.12±20.64

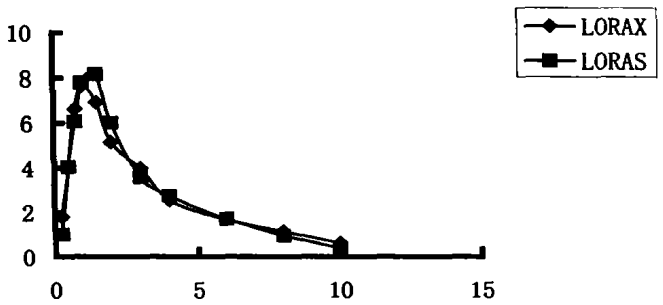


图 2 药时曲线

20 名受试者交叉口服氯雷他定片后经时血药浓度数据分别见表 1 和表 2,平均血药浓度 - 时间曲线见图 2。

2.4 氯雷他定片的相对生物利用度统计分析

LORAX 与 LORAS 的 C_{max}、T_{max}和 AUC 经方差分析均无显著差异($P>0.05$)。AUC 经单双侧 t 检验示为生物等效。

3 讨 论

本研究在样品提取中,经两次提取使氯雷他定易于与其它杂质分离,使它在 HPLC 法测定中保留时间稳定,无杂峰干扰。实验结果 LORAX 与 LORAS$t_{1/2}$Ke 分别为 3.03±0.98 和 2.65±0.81h,C_{max}为 8.59±6.70 和 9.59±8.22ng/ml,T_{max}为 1.08±0.41 和 1.21±0.28h,$AUC_{0\sim t}$为 27.29±24.54 和 27.12±20.64ng·h/ml,与文献[3,4]报道的相似。

LORAX 相对于 LORAS 的人体生物利用度为 100.63±14.27%($n=20$)。所得的 (下转第 652 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

cardiac operation in patients with defined coronary disease: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry Experience [J]. Ann Thorac Surg, 1986;41:42 - 50.

[5] Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung Cancer in the Elderly [J]. Eur J Cancer, 1997;33:2313 - 2314.

[6] Pedersen T, Eliasen K, Henriksen E. A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaethesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity[J]. Acta Anaethesiol Scand, 1990;34:144 - 155.

[7] David A. Cardiac Arrhythmias [J]. Chest Surgery Clinics Of North America, 1998;vol(8):479 - 494.

[8] David c, Sabiston, Frank C. Spencer Surgery of the Chest sixth Edition[M]. 1999;1884 - 1908.

[9] Canver C, Bhayana J, Lajos T, et al. Pulmonary resection combined with cardiac operations [J]. Ann Thorac Surg, 1990;50:796 - 799

[10] A J Voets, K Sheik, Joesoef M. E. J. M van Teeffelen. Synchronously occurring lung cancer(stage Ⅰ - Ⅱ) and coronary artery disease: concomitant versus staged surgical approach [J]. Eur J Cardio - thorac Surg, 1997;12:713 - 717.

[11] Peters RM, Swain JA. Management of the patient with emphysema, coronary artery disease and lung cancer [J]. Am J Surg, 1982;143:701 - 705.

[12] Coriat P, Harari A, Daloz M, et al. Clinical predictors of intraoperative myocardial ischemia in patients with coronary artery disease undergoing non - cardiac surgery [J]. Acta Anesthesial Scand, 1982;26:287 - 290.

[13] Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer [J]. Chest, 1997;111:1710 - 1718.

(上接第 607 页)境因素作用等,均有增进健康的作用。

参 考 文 献

[1] 于普林,何慧德.第二届全国老年流行病学学术会议纪要[J].中华老年医学杂志,1997;16(5):261 - 262.

[2] 张 玫,汤 哲,张泰昌,等.北京市部分地区老年人消化性溃疡患病率及相关因素调查分析[J].中华流行病杂志,1998;19(3):162 - 164.

[3] 刘汴生.国外老年流行病学研究概况[J].实用老年医学,1995;9(4):150 - 153.

[4] 陶国枢,何慧德.我国 10 年来老年流行病研究进展[J].中国老年学杂志,1996;16(5):295 - 297.

[5]周云芳,吴晓光,汤 哲,等.老年人常见病调查与随访分析[J].中华老年医学杂志,1997;16(1):49 - 52.

[6] 高芳坤,于普林,郑 宏,等.北京城乡几种常见老年流行病学调查[J].中华流行病学杂志,1998;19(3):159 - 161.

[7] 施箴吾,张素君,杨远明,等.成都市 3333 例老年人健康状况调查分析[J].中华流行病学杂志,1998;19(1):15 - 17.

[8] 宋桂香,杨 青.上海市 1988 - 1992 年老年人死因调查[J].中华老年医学杂志,1997;16(2):123 - 125.

[9] 孟 蕾,白 莉,郝爱华.甘肃省 90 年代初死因资料分析[J].中华流行病学杂志,1996;17(4):213 - 215.

[10] 李连弟,鲁凤珠,张恩维,等.中国恶性肿瘤死亡率 20 年变化趋势和近期预测分析[J].中华肿瘤杂志,1997;19(1):3 - 9.

(上接第 616 页)主要药动学参数经方差分析、单双侧 t 检验显示 LORAX 与 LORAS 之间无显著差异($P>0.05$),两种氯雷他定片在人体内的吸收、分布、消除过程相似,两种制剂生物等效。

参 考 文 献

[1] Pawel K. Kunicki. Determination of loratadine in human plasma by high - performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection[J]. Journal of Chromatography B, 755 (2001):331 - 335.

[2] James Hilbert, Elaine Radwanski, Bay Weglein, et al. Pharmacokinetic and dose proportionality of loratadine [J]. J Clin Pharmacol, 1987;27:694 - 698.

[3] 江志强,蒋新国,奚念朱,等.氯雷他定血药浓度 HPLC 测定方法建立和生物利用度[J].中国药学杂志,1999;34(11):757 - 759.

[4] 钟国平,王雪丁,张选红,等.氯雷他定在健康志愿者的药代动力学与生物等效性研究[J].中国临床药理学杂志,2002;18(2):105 - 108.