维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0410-03

别嘌醇片的生物等效性研究

邱 峰，何海霞，朱深银，周远大
（重庆医科大学临床学院国家临床药理基地，重庆 400016）

【摘 要】目的：评价两种国产别嘌醇片的生物等效性。方法：采用双周期两制剂交叉试验设计法，通过20名健康男性自愿受试者分别单剂量口服300mg片剂A和片剂B，用RP-HPLC测定血清中别嘌醇浓度，计算并比较两药的药动学参数，判定两制剂是否生物等效。结果：测试药和对照药的AUC_{0-8}分别为(8.02±2.08) g·h/ml和(8.12±2.07)g·h/ml，C_{max}分别为(2.77±0.83) g/ml和(2.73±0.84) g/ml；T_{max} 分别为(1.22±0.40)h和(1.27±0.33)h；$t_{1/2}$分别为(1.79±0.77)h和(1.83±0.99)h相对生物利用度为98.77%±13.09%。结论：两种别嘌醇片具有生物等效性。

【关键词】别嘌醇；生物等效性；高效液相色谱法
【中国图书分类法分类号】R917 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-11-22

Study on bioequivalence of allopurinol tablets

Qiu Feng, et al
(Base of Nation Clinical Pharmacology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the bioequivalence of two preparations of allopurinol tablets. *Methods*: Serum concentrations of allopurinol were measured by RP-HPLC. 300mg single oral allopurinol tablets were given to 20 healthy human subjects in an open randomized crossover way to study the pharmacokinetics and bioequivalence. *Results*: The AUC_{0-8}, c_{max}, t_{max} and $t_{1/2}$ of brands A and B were (8.02±2.08) g·h/ml and (8.12±2.07)g·h/ml, (2.77±0.83) g/ml and (2.73±0.84) g/ml, (1.22±0.40)h and (1.27±0.33)h, (1.79±0.77)h and (1.83±0.99)h, respectively. The mean relative bioavailability of brand A vs brand B was 98.77%±13.09%. *Conclusion*: The two formulations were bioequivalent.

【Key words】Allopurinol; Bioequivalent; HPLC

别嘌醇（Allopurinol）为次黄嘌呤类似物，别嘌醇及其活性代谢物氧嘌呤醇通过抑制黄嘌呤氧化酶活性（后者能使次黄嘌呤转变为黄嘌呤，再使黄嘌呤转变为尿酸），使尿酸生成减少，主要用于治疗痛风。本研究按照《中国药典》（2000年版二部）附录XIXB“药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则”的要求，通过20名健康男性志愿者口服两种国产别嘌醇片，考察了两种别嘌醇片的生物等效性。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂

受试制剂：广州贝氏药业有限公司研制的别嘌醇片（片剂A），规格：0.1g/片，批号：991103；参比制剂：广州市桥制药厂生产的别嘌醇片（片剂B），规格：0.1g/片，批号：000505；别嘌醇标准品：西南制药一厂，批号：990902，含量98.7%。磷酸二氢钾、高氯酸均为分析纯试剂。

1.2 试验对象及方法

健康男性自愿者20名，肝、肾功能，血压及心电图检查均正常。平均年龄23.40岁，平均体重61.35kg，平均身高168.45cm。采用双周期两制剂交叉试验设计，单剂量口服给药。将20名受试者随机分为两组，每组10名，分别交叉口服片剂A和片剂B。试验前禁食12h，于次日晨8时空腹吞服0.30g片剂A或片剂B（250ml温开水服药）。分别于服药后0.25、0.50、0.75、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、5.00、6.00、8.00h，抽取前臂静脉血3.0ml，分离血清，低温保存（-20℃），待测。两次试验间隔2周。

1.3 样品处理

取受试者血清100 ml，加入6%（W/V）高氯酸溶液100 ml，涡旋混匀，离心10min，取上清液50 ml进样分析。

1.4 仪器与色谱条件

大连依利特高效液相色谱仪（P 200 II高压恒流泵，UV 200 II可变波长紫外检测器），惠普3295积分仪。色谱柱：依利特C18（200mm × 5.0mm， 5mm）不锈钢柱。流动相：

作者介绍：邱 峰（1969- ），男，主管药师，
主要研究方向：临床药学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

50mmol/L磷酸二氢钾溶液，pH 3.95；流速：1.5ml/min；检测波长：254nm；柱温：20℃，进样量50ml。在本色谱条件下别嘌醇的保留时间为9.025min，与血中内源性物质分离效果良好，见图1。

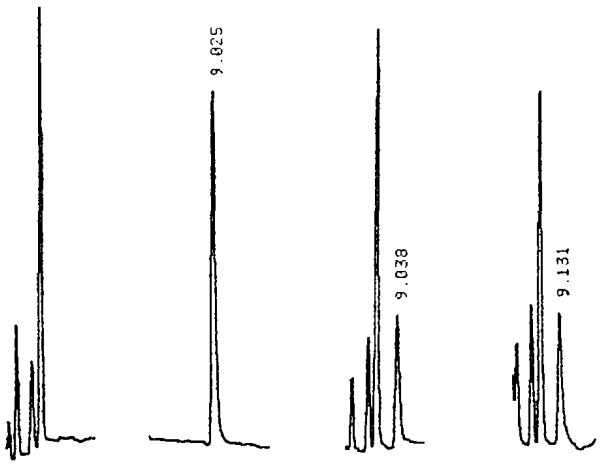


图1 HPLC色谱图

1.5 标准曲线、线性范围、最低定量检测限

取空白血清，精确加入一定量的别嘌醇标准溶液，使别嘌醇浓度分别为0.30、0.60、1.20、1.80、2.70、3.60、5.40mg/ml，样品按1.3所述方法处理，在前述色谱条件下测定，以样品峰高为纵坐标，样品浓度为横坐标进行线性回归处理。结果表明，别嘌醇浓度在0.30～5.40mg/ml范围内呈线性关系，回归方程：$y = 10092.05x - 916.59$（$r = 0.9970$，$n = 5$）。

本法测定血清中别嘌醇的最低定量检测浓度为0.30mg/ml（S/N≥10），可满足本实验的要求。

1.6 精密度和回收率

按照标准曲线制作方法，采用高、中、低三个浓度，评价本法测定血清别嘌醇浓度的日内、日间相对标准差（RSD）和回收率，见表1。

1.7 数据处理

采用3p97软件处理所测血药浓度数据，结果表明别嘌醇体内过程符合一室模型。分别计算两组个体生物利用度参数，其中Cmax、Tmax以实测值计算，时间范围取0～8h。对AUC_{0-8}和Cmax进行方差分析和双单侧t检验处理，以受试制剂参数AUC的90%可信限落在参比制剂80%～125%范围内，Cmax落在70%～143%的范围内为判定标准[1]，考察两制剂是否具有生物等效性。

2 结 果

2.1 药时曲线及生物利用度

两种别嘌醇片剂交叉给与20名受试者后，其药时曲线符合口服一室模型，血药浓度-时间数据拟合曲线见图2。其药动学参数见表2。以片剂B为标准参比制剂，采用各受试者的片剂A与片剂B AUC_{0-8}计算相对生物利用度（F），相对生物利用度为98.77% ± 13.09%。

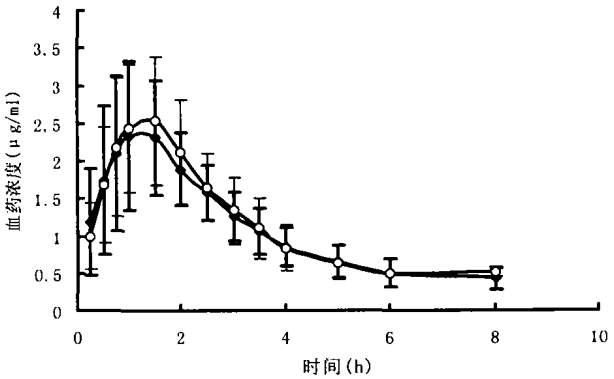


图2 单剂量口服片剂A（●）和B（○）后的平均血药浓度-时间曲线

表2 两种别嘌醇片在人体内的药代动力学参数（n=20）

参 数	片剂A	片剂B
lag time (h)	0.14 ± 0.13	0.13 ± 0.08
$t_{1/2ke}$ (h)	1.79 ± 0.77	1.83 ± 0.99
Tmax (h)	1.22 ± 0.40	1.27 ± 0.33
Cmax (mg/ml)	2.77 ± 0.83	2.73 ± 0.84
$AUC_{(0-8)}$ (mg · h/ml)	8.02 ± 2.08	8.12 ± 2.07
F（%）	98.77 ± 13.09	

表1 HPLC法测定人血清中别嘌醇的质控数据

浓度(mg/ml)	日内（n=5）		日间（n=5）		回收率
	$\bar{x}\pm s$	RSD(%)	$\bar{x}\pm s$	RSD(%)	$\bar{x}\pm s$
0.60	0.62 ± 0.03	5.00	0.70 ± 0.03	5.00	107.66 ± 3.84
1.80	1.62 ± 0.05	3.40	1.63 ± 0.06	3.87	91.34 ± 0.93
3.60	3.56 ± 0.13	3.54	3.55 ± 0.14	4.09	99.89 ± 2.01

维普资讯 http://www.cqvip.com

表3 受试制剂与参比制剂组间AUC_{0-8}、Cmax方差分析表

分析指标	变异来源	SS	DF	MS	*F*	*P*
$AUC_{(0-8)}$	个体间	147.2235	18	8.1791	15.6543	<0.05
	周期间	3.0084	1	3.0084	5.7580	>0.05
	处理间	0.0892	1	0.0892	0.1708	>0.05
	误 差	9.4047	18	0.5225		
	总变异	163.4651	39			
Cmax	个体间	17.1775	18	0.9543	3.0659	<0.05
	周期间	2.1160	1	2.1160	6.7981	>0.05
	处理间	0.0281	1	0.0281	0.0902	>0.05
	误 差	5.6027	18	0.3113		
	总变异	26.3912	39			

表4 别嘌醇片剂双单侧t检验及（1-2 a）置信区间法计算结果

分析指标	双单侧t检验		结果判断	（1-2a）置信区间(%)	结果判断
	t_1	t_2			
$AUC_{(0-8)}$	7.52	6.69	等效	94.00-103.70	等效
Cmax	3.39	2.79	等效	90.70-113.20	等效
Tmax	4.09	2.23	等效	83.20-105.10	等效

2.2 统计分析

20名自愿受试者单剂量po片剂A与片剂B 0.30g后，各主要药动学参数经方差分析、配对 *t* 检验，均无显著性差异（$P>0.05$）。对AUC_{0-8}，Cmax 进行双单侧 *t* 检验，均大于临界判断值，结果见表3、4，说明两种别嘌醇片具有生物等效性。

3 讨 论

3.1 研究表明，在本实验采用的RP-HPLC条件下，别嘌醇峰形较好，且不受内源性杂质的干扰；方法简便快捷，回收率较高，结果重现性好，完全可满足别嘌醇血药浓度测定的要求。

3.2 实验证明如文献[2,3]所述，别嘌醇在体内的吸收、消除迅速，由表可知，主要药动学参数与文献报道基本一致。

3.3 本文研究结果表明，两种别嘌醇片具有生物等效性，

参 考 文 献

[1] 中国药典委员会编. 药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则[M]. 北京：化学工业出版社. 中国药典(2000版二部)，附录XI XB.

[2] M. Marcus. The bioavaillability of two commercial preparations of allopurinol tablets[J]. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, 1982;20(7): 302-305.

[3] K. Turnheim. Pharmacokinetics and pharmacody-namics of allopurinol in elderly and young subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 1999;48:501-509.

(上接第405页)

[6] Buchman AL. Glutamine: is it a conditionally required nutrient for the human gastrointestinal system[J]. J Am Coll Nutr, 1996;15(3):199-205.

[7] Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, et al. Oral glutamine decrease bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis [J]. Journal of Parenteral and Enteral Natrition (JPEN), 1995;19:69-74.

[8] ChenK, OKuma T, Okamura K, et al. Glutamine-supplemented parental nutrition improves gut mucosa integrity and function in endotoxemic rats [J]. Journal of parenteral and Enteral Nutrition (JPEN), 1994;18(2): 167-171.

[9] Furukawa S, Saito H, Inoue T, et al. Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from postoperative patients in vitro [J]. Nutrition, 2000;16(5): 323-329.