维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)01-0065-04

两种萘普生片在健康人体的药代动力学和相对生物利用度比较

黄 萍[1]，何海霞[2]，王 宁[1]，周远大[2]，朱深银[2]，邱 峰[2]
（1. 重庆医科大学临床学院药剂科；2.重庆医科大学临床学院临床药理研究室 重庆 400016）

【摘 要】目的：测定萘普生片人体相对生物利用度。方法：20名健康男性志愿者随机自身交叉单剂量口服广州贝氏药业有限公司研制的萘普生片或珠海联邦制药厂有限公司中山分厂生产的萘普生片后，用高效液相色谱法测定血清中萘普生浓度并计算两者的药代动力学参数及相对生物利用度。结果：两种萘普生片的体内药时数据符合药动学二室模型，贝氏和联邦萘普生片消除速率常数 t1/2β 分别为(17.10 ± 9.39)h和(16.97 ± 6.73)h；Cmax分别为 (134.49 ± 22.12) μg/ml和(129.08 ± 26.74) μg/ml；tp 分别为 (2.10 ± 0.64)h和(1.88 ± 0.70)h； $AUC_{(0-72h)}$分别为(1810.57 ± 400.60) mg · h/L和(1762.53 ± 347.94)mg · h/L。经统计学分析表明，两者无显著性差异（$P>0.05$）。结论：贝氏萘普生片对联邦萘普生片的相对生物利用度为 (102.72 ± 13.76) %，两种萘普生片具有生物等效性。

【关键词】萘普生；药代动力学；生物利用度；HPLC
【中国图书分类法分类号】R969.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-04-27

Comparison of pharmacokinetics and relative bioavailability of two types of naproxen in healthy volunteers

HUANG Ping, et al
(Department of Pharmacy, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 *Objective*: To study pharmacokinetics and relative bioavailability of naproxen tablets in healthy volunteers.*Methods*: A single oral 500mg dose of Bei Shi naproxen(NAPB) tablets and Lian Bang naproxen(NAPL) tablets were given to 20 healthy volunteers in an open randomized crossover study. Naproxen concentration in serum was determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters as well as relative bioavailability were measured. *Results*:The concentration-time curves of NAPB tablets and NAPL tablets were conformed to a two compartment open model.The t1/2β were (17.10 ± 9.39)h and (16.97 ± 6.73)h, Cmax (134.49 ± 22.12) μg/ml and (129.08 ± 26.74) μg/ml, Tmax(2.10 ± 0.64)h and (1.88 ± 0.70)h , $AUC_{(0-72)}$ (1810.57 ± 400.60) μg · h/ml and (1762.53 ± 347.94) μg · h/ml, respectively. There was no significant difference between the two formulations in the $AUC_{(0-72)}$, Cmax, Tmax. *Conclusion*: The relative bioavailability of NAPB tablets was (102.72 ± 13.76)% compared with NAPL tablets.The result of the statistical analysis showed that the two formations were bioequivalent.

【Key words】Naproxen; Pharmacokinetics; Relative bioavailability; HPLC

萘普生(Naproxen)化学名为（+）-α-甲基-6-甲氧基-2-萘乙酸，是苯丙酸类非甾体镇痛消炎药，临床上广泛用于风湿性疾病的治疗，且疗效好、毒副反应小。本文为评价广州贝氏药业有限公司研制的萘普生片在人体的相对生物利用度，利用快速、灵敏、准确的HPLC法测定，对其生物等效性进行了研究。

1 材料和方法

1.1 药品与试剂

受试药物：广州贝氏药业有限公司研制的萘普生片（简称NAPB），250mg/片，批号001001，含量101.8%。

标准参比制剂：珠海联邦制药厂有限公司中山分厂生产的萘普生片（简称NAPL），250mg/片，批号000805，有效期至020804；批准文号：粤卫药准字（1996）第628044号。

萘普生标准对照品（简称NAP）：由广州贝氏药业有限公司提供（内蒙古赤峰制药厂，批号990101，含量99.2%）。精密称取萘普生标准对照品44.7mg，用适量甲醇溶解，置50ml容量瓶中，加甲醇至刻度，混匀，即为894mg/ml的萘普生标准储备液。

1.2 仪器和色谱条件

美国Bio-Rad高效液相色谱仪、1350泵系统，1306型可调波长紫外检测器和HP3295积分仪；色谱柱Nucleosil C_{18} 7 μm

作者介绍：黄 萍（1961- ），女，主管药师，
主要研究方向：药代动力学。

维普资讯 http://www.cqvip.com

粒径，150mm × 4.6mmID；固定进样环20 μl；参考文献[1]、选择如下色谱条件：流动相：甲醇-柠檬酸盐缓冲液（0.1mol/L柠檬酸溶液，用2 mol/L NaOH调pH至6.5）=60:40（V/V），流速1.0ml/min；紫外检测波长：254nm；柱温：室温。在此条件下NAP与血清中内源性杂峰分离良好（见图1）。

1.3 受试对象及实验设计

选择20名男性健康志愿者，汉族，平均年龄23.0 ± 0.59岁（22 - 24）；平均体重60.72 ± 3.97kg(53 - 67)；平均身高170.22 ± 4.94cm（160 - 178）。实验前所有受试者经肝功、肾功、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并经医院伦理委员会讨论通过。

1.4 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，禁食12h后，于次日晨8时空腹口服500mg NAPB或NAPL、均用200ml温开水服下，给药后4h统一进餐。在给药前及给药后0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、6.0、12、24、36、48、60、72h、抽取前臂静脉血1.5ml，分离血清，低温保存（-20℃）、待测。间隔二周后交换服另一种片剂、再按上法采血。

1.5 血药浓度测定

取受试者血清0.1ml，加甲醇0.3ml，旋摇1min，15000转/min离心，取上清液进样。

2 方法学评价

2.1 标准曲线

在空白血浆中分别添加萘普生标准液使血药浓度相当于178.8000、98.4000、44.7000、22.3500、11.1750、5.5875、2.6820 μg/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。NAP峰高R与NAP浓度C的关系为：R=618.5433C+191.4414，r=0.9984。最低检测浓度1 μg/ml（1.34 μg/ml，n=5，RSD=9.12%）。

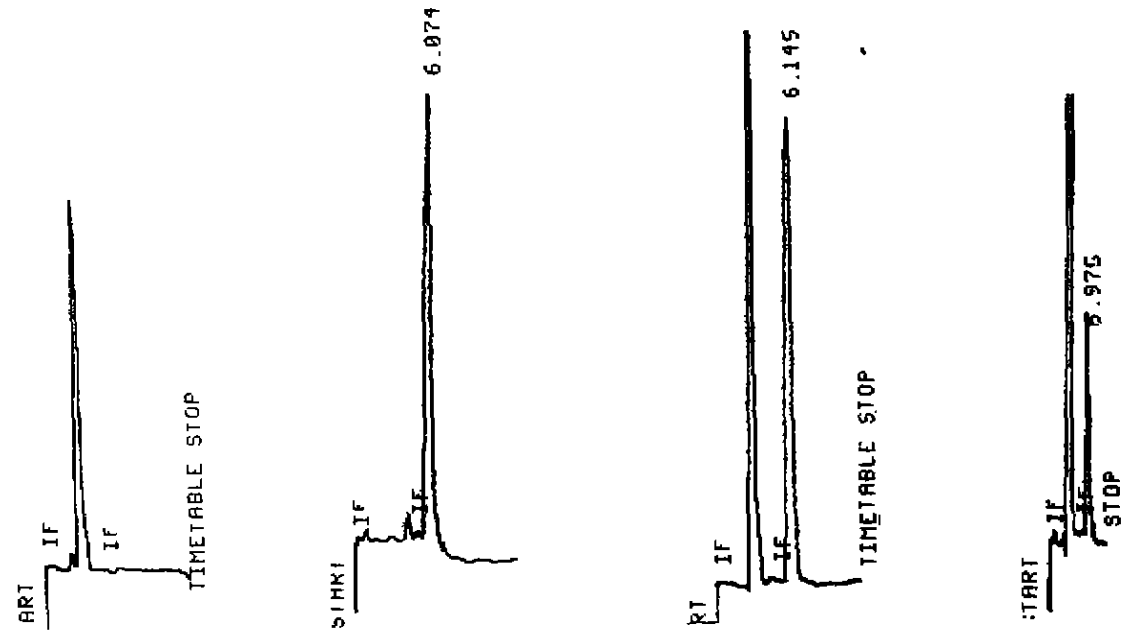
2.2 回收率测定

按照标准曲线制作方法，采用高、中、低三个浓度，评价本法的回收率见表1。

2.3 精密度测定

表1 HPLC法测定血清中NAP含量的回收率

No		加入标准浓度(μg/ml)		
		11.1750	44.700	178.800
测得量（μg/ml）	1	12.02	39.46	177.94
	2	12.22	43.85	181.10
	3	11.29	47.56	172.45
	4	11.73	42.98	171.46
	5	9.90	43.60	179.71
回收率（%）	1	107.56	88.28	99.52
	2	109.35	98.10	101.29
	3	101.03	106.40	96.45
	4	104.97	96.15	95.89
	5	88.59	97.54	100.51
x ± s		102.30 ± 8.28	97.29 ± 6.44	98.73 ± 2.43



A. 空白血浆　B. NAP　C. 空白血浆+NAP　D.24h样品

图1 色谱图

维普资讯 http://www.cqvip.com

按照标准曲线制作方法，采用高、中、低三个浓度，评价本法的日内、日间相对标准差（RSD），结果日内RSD<6%（n=15）；日间RSD<9%（n=15）。

2.4 数据处理

采用3p97计算机软件（中国数学药理学会），根据血药浓度--时间数据模拟确定模型，选择最佳药代动力学模型，计算各个体的药代动力学参数，Cmax、Tmax以实测值计算，AUC按梯形面积法计算，时间范围取0～72h。计算方法如下：

$$AUC(0\text{-}72)=\sum_{i=1}^{n}\frac{(C_{i-1}+C_i)}{2}(t_i-t_{i-1})$$

$$F=\frac{AUC(0\text{-}72)\ (NAPB)}{AUC(0\text{-}72)\ (NAPL)}\times 100\%$$

采用NAPB与NAPL的AUC计算相对生物利用度（F）。各项药代动力学参数和相对生物利用度参数采用方差分析，双单侧 t 检验，（1-2a）置信区间法进行统计分析，判断生物等效性。

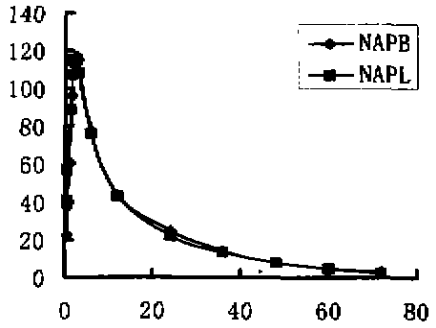


图2 药时曲线图

表2 两种NAP片剂在人体内的药代动力学参数比较(n=20)

参 数	NAPB	NAPL
lag time(h)	0.13 ± 0.13	0.12 ± 0.082
t1/2α (h)	2.95 ± 1.90	2.92 ± 1.83
t1/2β (h)	17.10 ± 9.39	16.97 ± 6.73
tp(h)	2.10 ± 0.64	1.88 ± 0.70
Cmax(μg/ml)	134.49 ± 22.12	129.08 ± 29.74
$AUC_{(0\text{-}72)}$(μg · h/ml)	1810.57 ± 400.60	1762.57 ± 347.94

表3 NAP片剂在人体内的相对生物利用度参数比较

	Cmax(ng/ml)		Tmax(h)		$AUC_{(0\text{-}72)}$(mg · h/ml)		NAPB相对生物利用度（F）%
	NAPB	NAPL	NAPB	NAPL	NAPB	NAPL	
1	137.98	120.54	1.5	2.0	1589.99	1530.09	103.91
2	129.19	165.34	2.5	2.0	3265.16	2630.19	124.14
3	145.78	96.26	1.0	2.0	1737.38	1538.02	112.96
4	103.81	137.91	2.5	2.0	1766.02	1985.40	88.95
5	96.48	105.47	3.0	2.0	1494.35	1606.47	93.02
6	157.27	109.29	2.0	2.5	1738.56	1541.02	112.82
7	130.32	190.99	1.5	1.0	1916.43	2201.35	87.06
8	164.76	105.37	1.5	2.5	2114.06	1712.35	123.46
9	108.20	114.83	2.0	2.0	1460.12	1198.41	121.84
10	144.71	109.01	2.5	3.0	1582.46	1649.23	95.95
11	137.37	104.32	3.0	3.0	1680.33	1579.83	106.36
12	155.34	115.44	1.5	2.0	2178.83	1972.22	110.48
13	150.93	171.61	3.0	0.5	1901.93	1763.96	107.82
14	169.90	120.57	1.5	1.5	1704.68	1583.18	107.67
15	113.12	148.57	2.0	2.5	1337.61	1556.58	85.93
16	123.86	157.02	1.5	1.0	1669.41	1579.44	105.70
17	156.25	113.21	2.5	1.5	1571.14	1520.7	103.36
18	126.03	128.56	1.5	2.5	1841.04	1576.61	116.77
19	140.97	155.50	2.5	1.0	1928.75	2345.37	82.24
20	97.48	111.69	3.0	1.0	1733.11	2180.99	79.46
X ± S	134.49 ± 22.12	129.08 ± 29.74	2.10 ± 0.64	1.88 ± 0.70	1810.57 ± 400.60	1762.54 ± 347.94	102.72 ± 13.76

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 结 果

3.1 药时数据及参数

20名健康男性受试者交叉服用NAPB和NAPL后，每例受试者血药浓度-时间数据采用微机3p97程序自动拟合，结果表明口服NAP的药时数据符合二室药动学模型，见图2；有关药动学参数及相对生物利用度如表2、3所示。

3.2 萘普生片剂的相对生物利用度统计分析

NAPB与NAPL的$AUC_{(0-72h)}$分别为1810.57 ± 400.60 mg · h/ml和1762.54 ± 347.94mg · h / ml，相对生物利用度为102.72 ± 13.76%。方差分析结果两药间无显著性差异、$F_{(1,18)}$为0.5935（$F_{(1,18)}$表值为4.41）$P>0.05$。双单侧t检验结果、低侧T = 4.879，高侧T = 6.420，等效；$AUC_{(1-2\sigma)}$置信区间为96.6%-108.9%，等效。此外，NAPB与NAPL Cmax、Tp相比也无显著性差异（$P>0.05$）。表明两种制剂为生物等效制剂。

4 讨 论

自NAP在国内上市以来，有关其血药浓度测定的方法多为HPLC法[1~3]。本文参考有关文献，对流动相的组成进行了较仔细的研究，其中柠檬盐的浓度对NAP的分离效果影响较大。当柠檬盐浓度为0.01mol/L时，NAP的保留时间（10 min左右）较长且脱尾严重，随着柠檬盐浓度逐渐增加至0.1mol/L时、保留时间为6min左右，且峰形尖锐。本文的方法学研究表明，本文建立的HPLC法测定人血清中NAP，特异灵敏、准确可靠，样品前处理简单，能满足于临床血药浓度监测及生物利用度研究。

文献报道[4]NAP的半衰期在12 - 15h范围内，本文两厂家的平均半衰期分别为17.10 ± 9.39h和16.97 ± 6.73h，可能与个别受试者个体差异大及采血时间较长（72h）有关。20名健康受试者的随机交叉试验证明，NAPB与NPAL的生物利用度相当，相对生物利用度为102.72 ± 13.76%；经统计学分析证明二者生物等效。

参 考 文 献

[1] 李 端，刘德林，朱 明，等. 用高效液相色普法测定萘普生片和萘普生钠片的生物利用度[J]. 上海医科大学学报，1990; 17(3):216-219.

[2] 沈翠娟、刘昌孝，庞克敏，等. 萘普生缓释胶囊与普通片在健康人的药物动力学和生物利用度比较[J]. 中国临床药学杂志，1997; 6(4):163-166.

[3] 顾以保，岳丽霞，刘昌孝. 萘普生钠人体生物等效性研究[J]. 中国药学杂志，1996; 31(5):285-288.

[4] 华 平. 萘普生的药理和临床[J]. 药学通报，1984;19(5):17-20.

（上接第64页）

认识。餐后高TG预测CHD的准确率高于空腹TG及低HDL[4]，特别是对于空腹TG正常，餐后异常的人意义更为重要。因此脂肪负荷试验有较好的应用前景，可为AS性心脑血管疾病提供有效的预测指标。

参 考 文 献

[1] Zilrersmit DB. Atherogenisis: A postprandial phenomenon [J]. Circulation, 1993; 60: 473-475.

[2] Karpe F, Steiner G, Vffelam K, et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 1994; 106: 83-97.

[3] Roche HM, Gibney MJ. triacyglycerolaemia:Nutritional imolication[J]. Prog lipid , Res 1995; 34: 249-257.

[4] Sumni S, Vincent D. Jean LP, et al. Postprandial lipemia apoB48 and retinyl palmitate response in NIDDM and in matched subjects with normal OGTT[J]. Clin Chem, 1996; 42: 286-291.

[5] 李健斋. 正常人脂肪餐后血脂反应的初步观察[J]. 中华检验医学杂志，1997; 20(5):278-280.

[6] Hodis JN, Mark WJ, Asent SP, et al.Triglyceride- and Cholestero-riched lipoproteins have a defferential effect on mild/moderate- and severe lesion progression as assessed by quantitative angiograpy in a controlled trial of lovastatin[J]. Circulation,1994; 90:42-49.

[7] 钱学贤. 致动脉粥样硬化脂蛋白谱与代谢综合症[J]. 中华内科杂志，2000; 39(2):79-80.