维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)02-0142-03

盐酸氟桂利嗪胶囊人体相对生物利用度研究

柘学军[1]，何海霞[1]，杨崇华[2]、陶　玉[2]、李召辉[3]、邱　峰[1]

（1. 重庆医科大学临床学院药剂科　重庆　400016；2. 金花企业（集团）股份有限公司高新制药厂　西安　710043；
3. 重庆医科大学药学系98级　重庆　400016）

【摘　要】目的：研究盐酸氟桂利嗪胶囊在正常人体内的药代动力学与相对生物利用度。方法：采用HPLC法测定18名健康男性志愿者随机自身交叉单剂量po20mg金花盐酸氟桂利嗪胶囊和杨森盐酸氟桂利嗪胶囊后的血药浓度、计算两者的药代动力学参数及相对生物利用度，并以AUC（0～24）、Tmax、Cmax为指标、用方差分析、单双侧t检验及（1-2a）置信区间法分析金花胶囊与杨森胶囊的生物等效性。结果：金花与杨森盐酸氟桂利嗪胶囊的药-时曲线符合po吸收--房室模型。AUC（0～24）分别为（391.28±170.77）ng·h/L与（407.18±174.25）ng·h/L；Tmax分别为（2.89±0.44）h与(2.97±0.47)h；Cmax分别为(62.70±21.67) ng/ml与(56.15±15.71)ng/ml；统计学检验结果表明AUC（0～24）、Tmax、Cmax均无显著性差异（$P>0.05$）。结论：金花盐酸氟桂利嗪胶囊对杨森盐酸氟桂利嗪胶囊的相对生物利用度为(96.10±14.07)%，金花与杨森两种盐酸氟桂利嗪胶囊具有生物等效性。

【关键词】盐酸氟桂利嗪；药代动力学；相对生物利用度；HPLC
【中国图书分类法分类号】R969.1　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2001-02-27

Relative bioavailability of Flunarizine Hydrochloride capsules

ZHE Xue-Jun, et al

(Department of Clinical Pharmacology, College of Clinical Meidicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】 *Objective*: To study relative bioavailability of flunarizine hydrochloride capsules in normal volunteers. *Methods*: 20mg single oral of Jin Hua flunarizine hydrochloride capsules and Yang Sen flunarizine hydrochloride capsules were given to 18 healthy volunteers in an open randomized crossover study. Flunarizine hydrochloride concentration in plasma were determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters as well as relative bioavailability were measured. *Results*: The concentration-time curves of Jin Hua flunarizine hydrochloride capsules and Yang Sen flunarizine hydrochloride capsules were conformed to a one compartment open model. The AUC (0～24) was (391.28±170.77) μg·h/L and (407.18±174.25) μg·h/L, Tmax (2.89±0.44)h and (2.97±0.47)h, Cmax (62.70±21.67) ng/ml and (56.15±15.71)ng·ml-1respectively. There was no significant difference between the two formulations in the AUC (0～6), tmax, Cmax. *Conclusion*: The relative bioavailability of Jin Hua flunarizine hydrochloride capsule was (96.10±14.07)% compared with the Yang Sen capsule. The result of the statistical analysis showed that the two formations were bioequivalent.

【Key words】Flunarizine hydrochloride; Pharmacokinetics; Relative bioavailability; HPLC

盐酸氟桂利嗪（Flunarizine Hydrochloride, FZ）为哌嗪类钙离子拮抗剂，临床上主要用于预防偏头痛发作，减轻脑和外周血管循环障碍的症状。本文采用HPLC方法，对18名健康志愿者随机交叉po两种盐酸氟桂利嗪胶囊后的药代动力学与相对生物利用度进行研究。

1　材料与方法

1.1　药品与试剂

1.1.1　受试药物：盐酸氟桂利嗪胶囊（简称FZJ）、由金花企业（集团）股份有限公司高新制药厂提供，5mg/粒，批号990326，含量94.6%

1.1.2　标准参比制剂：西比林（盐酸氟桂利嗪胶囊，简称FZY），西安杨森制药品有限公司生产，5mg/粒，批号990829017，有效期5年，批准文号：（93）卫药准字X-51-号。

1.1.3　标准对照品：盐酸氟桂利嗪标准对照品（简称FZ），由金花企业（集团）股份有限公司高新制药厂提供，批号000105，纯度99.2%。精密称取FZ 58.8mg，用适量甲醇溶解，置100ml容量瓶中，加甲醇至刻度，混匀，即为588mg/

作者介绍：柘学军（1954-　），女，重庆市人，主管药师。

维普资讯 http://www.cqvip.com

ml的FZ标准储备液。

1.1.4 内标物：萘普生（简称NAP），内蒙古赤峰制药厂生产，批号990101，纯度99.2%。精密称取NAP44.7mg，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NAP标准储备液。

1.1.5 试剂：甲醇、醋酸铵均为分析纯；乙醚为分析纯，且经重新蒸馏；水为三蒸水。

1.2 仪器

日本岛津高效液相色谱仪，LC-10AT泵系统,SPD-10A型可调波长紫外检测器和C-R7Ae plus积分仪。AUTOSCIENCE真空脱气机。

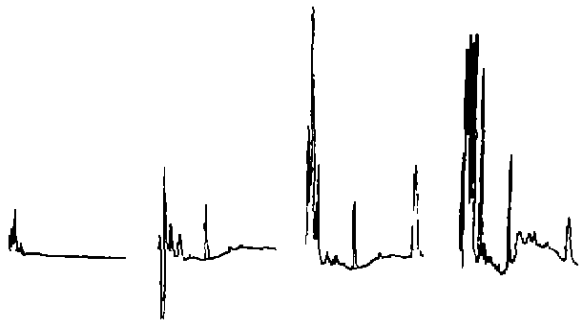
1.3 研究对象

18名男性健康志愿者，汉族，年龄（22.00±1.38）岁；体重（64.35±6.78）kg；身高（173.25±23.10）cm。实验前所有受试者经肝功、肾功、血压、心电图等检查均正常，符合试验要求。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。

1.4 人血浆盐酸氟桂利嗪测定方法

1.4.1 色谱条件：色谱柱Turner C18 7μm粒径、250×4.6mmID；柱温：25℃；流动相：甲醇-0.04mol/L醋酸铵溶液（pH6.8）=84：16（V/V）[11-14]、流速1.5ml/min；紫外检测波长：254nm；固定进样环50μl；内标为NAP。

1.4.2 血浆样品的处理与测定：取受试者血浆1ml，加内标液NAP（以甲醇将NAP标准储备液稀释成浓度为8.94μg/ml）10μl，混匀，分别用4ml乙醚提取2次，旋摇1min次、合并有机相，在30℃水浴用氮气吹干，残渣用100μl流动相复溶，进样40μl，在上述色谱条件下记录色谱图和FZ与NAP的峰高。血浆中FZ和NAP的保留时间分别为4.78min和9.23min，色谱图见图1。



空白血浆(A)；空白血浆+NAP(B)；空白血NAP+FZ(C)；3h 样品(D)

图1 色谱图

1.4.3 标准曲线制备：在空白血浆中分别添加FZ使血药浓度相当于88.20、44.10、21.17、10.85、5.29ng/ml、按血浆样品的处理与测定方法进行处理和分离测定，所得数据经回归得标准曲线方程。FZ/NAP峰高比R与FZ浓度C的关系为：$R = 3.16 \times 10^{-3}C - 4.66 \times 10^{-3}$、$r$=0.9995。最低检测浓度（LOQ）为2ng/ml（n=5，RSD=16%）。

1.4.4 回收率试验与精密度试验：用空白血浆配制FZ高、中、低三个浓度，评价本法的回收率及日内、日间相对标准差（RSD）。实验结果表明本法的平均回收率为（98.05±4.84）%（n=15）；日内、日间RSD分别为：6.79%（n=15）和10.36%（n=15）。内标NAP平均回收率为（94.85±7.66）%（n=5）。

1.5 FZJ与FZY的药代动力学及相对生物利用度研究

采用自身交叉单剂量po给药。18名受试者随机分为两组，每组9名，禁食12h后，于次日晨8时空腹po20mgFZJ或FZY，均用200ml温开水服下，给药4h后统一进餐；在给药前及给药后0.5、1.0、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、24.0h，抽取肘臂静脉血5ml，以肝素抗凝，分离血浆，低温冰箱保存。一周内测定完毕。间隔一周后交换服另一种胶囊，再按上法采血。

1.6 数据处理

用3p97程序（中国数学药理学会）计算各个体的药代动力学参数，Cmax、tmax用实测值，AUC按梯形面积法计算，时间范围取0～24h。计算方法如下：

$$AUC(0\text{-}24) = \sum_{i=1}^{n} \frac{(Ci\text{-}1 + Ci)}{2}(ti\text{-}ti\text{-}1)$$

金花与杨森FZ AUC(0-24)计算相对生物利用度（F）。

$$F = \frac{AUC(0\text{-}24)(FZJ)}{AUC(0\text{-}24)(FZY)} \times 100\%$$

2 结 果

2.1 血药浓度与药代动力学参数

18名志愿者单剂po FZJ与FZY的经时血药浓度数据表见表1；药代动力学参数及生物利用度参数比较见表2、3。

表1 盐酸氟桂利嗪PO后经-时血药浓度数据（$\bar{x}\pm s$，n=18）

取血时间/h	FZJ/ng/ml	FZY/ng/ml
0.5	11.64±10.54	10.36±12.51
1.0	26.57±14.91	25.53±13.21
2.0	37.62±15.08	37.56±13.21
2.5	48.38±21.03	46.61±15.70
3.0	54.87±19.77	50.28±11.93
3.5	52.57±21.91	48.42±15.11
4.0	40.96±17.64	43.00±14.34
5.0	34.07±14.96	37.25±12.32
6.0	29.94±13.68	31.81±10.90
8.0	24.70±12.84	25.27±11.80
10.0	17.88±12.90	18.14±10.76
12.0	9.77±8.47	10.22±7.57
24.0	3.09±4.08	3.77±4.63

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 两种FZ制剂在人体内的药代动力学参数比较（n=18）

参 数	FZJ	FZY	P
t1/2Ke(h)	4.015±2.093	4.137±1.653	>0.05
T_{max}(h)*	2.89±0.44	2.97±0.47	>0.05
C_{max}(ng/ml)*	62.70±21.67	56.16±15.71	>0.05
$AUC_{(0-24)}$(μg·h/L)	391.28±170.77	407.18±174.25	>0.05

表3 FZJ在人体内的相对生物利用度参数比较

No	C_{max}(ng/ml)*		t_{max}(h)*		FZJ相对$AUC_{(0-24)}$(μg·h/L)		生物利用度（F）%
	FZJ	FZY	FZJ	FZY	FZJ	FZY	
1	75.82	52.92	2.5	2.5	302.77	296.91	101.97
2	76.07	70.28	3.0	2.5	685.04	814.93	84.06
3	85.29	56.78	3.0	4.0	598.86	604.11	99.13
4	75.86	87.48	2.0	2.5	652.04	548.78	118.82
5	65.35	59.78	3.5	3.0	468.70	543.30	86.27
6	99.23	65.35	2.5	2.5	553.60	559.11	99.02
7	37.88	32.78	2.0	2.0	141.12	188.89	74.71
8	36.84	39.41	2.5	3.5	281.68	235.52	119.59
9	88.36	76.28	3.5	3.0	510.28	438.58	116.35
10	92.98	63.64	3.0	3.5	323.49	447.96	72.21
11	37.91	40.91	3.0	3.0	246.40	262.80	93.76
12	47.56	61.92	3.0	3.5	268.88	314.32	85.54
13	79.50	80.12	3.5	3.5	500.46	533.13	93.87
14	42.63	41.98	2.5	3.0	186.84	216.49	86.30
15	47.13	46.70	3.0	2.5	473.80	450.88	105.09
16	45.84	47.77	3.0	2.5	401.80	427.62	93.96
17	46.06	49.28	3.0	3.0	301.09	276.37	108.94
18	55.92	38.34	3.0	3.0	146.14	169.61	81.86
$\bar{x}$	62.70	56.15	2.89	2.97	391.28	407.18	96.10
s	21.67	15.71	0.44	0.47	170.77	174.25	14.07
P	>0.05		>0.05		>0.05		

* 实测值

2.2 FZJ的相对生物利用度统计分析

FZJ与FZY的AUC（0－24）分别为391.28±170.77和407.18±174.25 μg·h/L、相对生物利用度为96.10±14.07%。方差分析结果两药间无显著性差异$F(1, 16)$为0.1445 [F(1、16)表值为4.49] $P>0.05$；双单侧t检验结果、低侧T=4.992($P<0.05$)，高侧T=5.677（$P<0.05$）、等效；$(1-2\alpha)$置信区间为94.4%～109.4%、等效。此外，FZJ与FZYC max、Tmax经方差分析，双单侧t检验及（$1-2\alpha$）置信区间法统计分析也无显著性差异（$P>0.05$或等效）。表明两种制剂为生物等效制剂。

3 讨 论

本文建立的HPLC检测法灵敏可靠、重现性好，回收率高、能满足临床盐酸氟桂利嗪血药浓度测定及药代动力学，生物利用度研究的要求。

两种盐酸氟桂利嗪胶囊口服后吸收较快，均在3h左右达峰浓度，分别为62.70±21.67ng/ml和56.15±15.71ng/ml；消除半衰期分别为(4.015±0.44)h和(4.137±1.653)h，与文献报道相似[1,2,4]。各项生物利用度参数经统计学检验表明，金花盐酸氟桂利嗪胶囊与杨森盐酸氟桂利嗪胶囊具有生物等效性。

参 考 文 献

（下转第150页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

mRNA在感染后6周升高、感染后10周达高峰，随后逐渐下降、感染后24周恢复正常水平，可见IL-6与虫卵肉芽肿形成有一定关系。

本文用日本血吸虫重组BCG-Sj26GST疫苗免疫、尾蚴攻击后发现脾细胞分泌IL-6无明显变化，提示IL-6可能与血吸虫疫苗诱导的保护性免疫力无关。已知IL-6是由活化的单核巨噬细胞、B细胞和Th2细胞分泌的细胞因子，我们推测疫苗免疫可提高宿主细胞免疫功能，IL-1分泌升高，可能促进脾细胞Th1分泌IL-2和IFN-γ，加强宿主Th1反应，但不促进甚至抑制脾脏单核巨噬细胞、B细胞和Th2细胞分泌IL-6，因而IL-6水平无明显变化。

Khalil等[11]发现Sm感染鼠脾细胞分泌IL-6在感染后6～20周升高，在感染后10周达高峰。本文显示疫苗皮下注射后，用Sj26或PHA诱导均在免疫后8周达最高水平，当疫苗静脉注射后，用Sj26诱导脾细胞产生IL-6在免疫后8周达最高水平，而用PHA刺激时则在免疫后10周达最高水平，可见疫苗免疫小鼠后脾细胞产生IL-6在免疫后4～8周开始升高，免疫后8～10周达最高水平，并持续至观察结束的第16周，表明疫苗免疫后脾细胞产生IL-6动力学过程大约早于曼氏血吸虫感染2周左右。

参 考 文 献

[1] kishimoto T, Akira S, Taga T, et al. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines[J]. Science, 1992;258:593-597.

[2] Kent TT, Marrack P, Kappler JW, et al. IL-6 rescues resting mouse T cells from apoptosis[J]. J Immunol.1997;158:5791-5796.

[3] Joseph SB, Miner KT, Croft M, et al. Augmentation of naive, Th1 and Th2 effector CD4 responses by IL-6, IL-1 and TNF-α [J]. Eur J Immunol.1998;28:277-289.

[4] Kishimoto T. The biology of interleukin-6[J]. Blood.1989;74 (1):1-10.

[5] Watson CS, Smith WN, Vora AJ, et al. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherance for lymphocytes[J]. Clin Exp Immunol.1996;105:112-123.

[6] Panzer S, Madden M, Matsuki K. Interaction of Il-1 beta, IL-6 and tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human cells activated by murine antigens[J]. Clin Exp Immunol. 1993; 93:471-479.

[7] Pancre V, Monte D, Delannoye A, et al. Interleukin-6 is the main mediator of the interaction between monocytes and platelets in the killing of schistosoma mansoni[J]. Eur Cytokine Netw. 1990;1:15-21.

[8] 李文桂，石佑恩，汪燕鸣，等. 血吸虫重组BCG-Sj26GST疫苗接种后保护力的观察[J]. 同济医科大学学报，1999;28(1):13-19.

[9] 毛守白. 血吸虫生物学与血吸虫病的防治[M]. 第一版. 北京：人民卫生出版社，1990;8-220

[10] Wynn TA, Eltoum I, Cheever AW, et al. Analysis of cytokine mRNA expression during primary granuloma formation induced by eggs of schistosoma mansoni[J]. J Immunol. 1993; 151(3):1430-1440.

[11] Khalil RM, Hultner L, Mailhammer R, et al. Kinetics of interleukin-6 production after experimental infection of mice with schistosoma mansoni[J].Immunol.1996;89(2):256-261.

(上接第144页)

[1] 李 杨，王 威，刘 苗，等. 盐酸氟桂利嗪片人体生物等效性研究[J]. 中国药房，2000;11(3):120.

[2] 谢 林，刘晓东，高 旭，等. 人血浆中盐酸氟桂利嗪HPLC测定及药代动力学研究[J] 中国药科大学学报，1995;26(5):300.

[3] 曲福军，夏 军，姜礼红，等 用反相HPLC法国测盐酸氟桂利嗪胶囊在人体中的相对生物利用度[J]. 中国药房，1997;8(4):173.

[4] 何海霞，周远大，姚高琼，等 人血浆中盐酸氟桂利嗪的HPLC测定及药代动力学研究[J]. 药物分析杂志，2000;20 (3):157.

(上接第147页)

[2] Drexler H, Depenbusch JW, Truog AG, et al. Effects of diltiazem on cardiac function and regional blood at rest and during exercise in a conscious rat preparation of chronic heart failure (myocardial infarction)[J]. Circulation, 1985;71:1260-1270.

[3] Shmuel D, Michael TJ, Matic S, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs[J]. Circulation. 1994;89:2183-2189.

[4] Bernhard W, Takayuki A, Tomoaki M, et al. Vascular endothelial growth factor-c promotes angiogenesis in the setting of tissue ischemia[J]. Am J Pathol. 1998;153:381-394.

[5] Wei Z, Margaret DB, Tommy AB, et al Bradycardia-induced coronary angiogenesis is dependent on vascular endothelial growth factor[J]. Circ Res. 1999;85:192-198.