

· 实验研究 ·

# 对乙酰氨基酚缓释干混悬剂在家犬体内的药代动力学及相对生物利用度

## Pharmacokinetics and relative bioavailability of sustained-release acetaminophen dried suspensions in healthy dogs

高守红<sup>1</sup>, 范国荣<sup>1\*</sup>, 吴志明<sup>2</sup>, 郑梁元<sup>2</sup>

(1. 第二军医大学药学院药物分析学教研室, 上海市药物代谢产物研究重点实验室, 上海 200433; 2. 上海兴康医药研究开发有限公司, 上海 200032)

**[摘要]** 目的: 研究单剂量口服对乙酰氨基酚缓释干混悬剂在家犬体内的药代动力学和相对生物利用度。方法: 采用反相高效液相色谱法, 测定 6 条成年健康家犬(体质量 10.5~11.5 kg, 雌雄各半)单剂量(650 mg/只)口服对乙酰氨基酚缓释干混悬剂(受试制剂)和对乙酰氨基酚控释片(泰诺林)(参比制剂)后不同时间点(给药前及给药后 0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、15.0 和 24.0 h)血浆中对乙酰氨基酚的浓度, 绘制血药浓度-时间曲线, 计算药代动力学参数及相对生物利用度。结果: 本所建立的方法不受血浆中内源性物质的干扰, 线性范围 0.10~20.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $r=0.9999$ ), 日内、日间精密密度  $\text{RSD} < 7.0\%$ , 3 种浓度(0.50、5.00、20.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )的方法回收率分别为  $(104.21 \pm 6.57)\%$ 、 $(97.23 \pm 4.21)\%$ 、 $(99.57 \pm 1.19)\%$ 。对乙酰氨基酚缓释干混悬剂与参比制剂血浆中对乙酰氨基酚的  $t_{\text{max}}$  分别为  $(2.1 \pm 0.5)$  和  $(3.0 \pm 0.6)$  h;  $C_{\text{max}}$  分别为  $(9.09 \pm 3.58)$  和  $(8.77 \pm 3.40)$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 用梯形法计算  $AUC_{0-24\text{h}}$  分别为  $(34.31 \pm 13.54)$  和  $(33.28 \pm 12.16)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,  $AUC_{0-}$  分别为  $(34.96 \pm 13.46)$  和  $(33.88 \pm 12.18)$   $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; 受试制剂相对于参比制剂的平均生物利用度  $F_{0-}$  为  $(102.58 \pm 10.15)\%$ 。结论: 对乙酰氨基酚缓释干混悬剂与乙酰氨基酚控释片(泰诺林)在家犬体内的药代动力学过程相似, 两种制剂具有生物等效性。

**[关键词]** 对乙酰氨基酚; 缓释干混悬剂; 药代动力学; 相对生物利用度; 色谱法, 高效液相

**[中图分类号]** R 971.1      **[文献标识码]** B      **[文章编号]** 0258-879X(2004)09-1031-02

\* 对乙酰氨基酚(acetaminophen)是临床上常用的解热镇痛药物<sup>[1]</sup>, 目前市售含对乙酰氨基酚的药物制剂有普通片、分散片、泡腾片、胶囊、栓剂、滴剂、颗粒剂、注射液以及缓释片、控释片等等。干混悬剂是一种难溶性固体药物与适宜辅料制成的粉末状物或粒状物, 临用时加水振摇即可分散成混悬液供口服的液体制剂<sup>[2]</sup>。本实验在建立血浆样品中对乙酰氨基酚反相高效液相色谱法(RP-HPLC)定量分析新方法的基础上, 以对乙酰氨基酚控释片(泰诺林)为对照, 研究家犬体内对乙酰氨基酚缓释干混悬剂的药代动力学和相对生物利用度, 为临床试验提供参考依据。

### 1 材料和方法

1.1 仪器和试剂 SHMADZU-10A 高效液相色谱仪, N2000 色谱数据工作站, Rheodyne 7725i 六通进样阀, XW-80A 旋涡混合器(上海医科大学仪器厂), 80-2B 台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。对乙酰氨基酚化学对照品(批号: 020071R, 含量 99.70%), 由上海强生制药有限公司提供; 对乙酰氨基酚缓释干混悬剂试验制剂(批号: 021120-2; 规格: 650 mg/袋), 由上海兴康医药研究开发有限公司、福建兴安药业有限公司研制; 对乙酰氨基酚控释片(泰诺林)对照制剂(批号: EPM 0229/2H038; 规格: 650 mg/片), 由美国强生公司麦克尼尔药厂生产、上海强生制药有限公司分装。实验所用甲醇、乙酸乙酯为德国 Merck 公司生产的色谱纯试剂, 水为二次重蒸馏水。

1.2 色谱分离条件 色谱柱为 YWG C<sub>18</sub>(200 mm × 4.6 mm 内径, 5  $\mu\text{m}$  粒径, 大连依利特分析仪器有限公司); 流动相为甲醇-水(15:85), 流速为 1.0 mL/min; 紫外检测波长为 244 nm, 柱温 25  $^{\circ}\text{C}$ 。

### 1.3 方法学评价

1.3.1 标准曲线的制备 取空白血浆 8 份, 精密添加对乙酰氨基酚标准对照品一定量, 配制含对乙酰氨基酚 0.10、0.20、0.50、1.00、2.00、5.00、10.00、20.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的标准血浆样品系列。按 1.5 含量测定及血浆样品预处理项下步骤操作, 以对乙酰氨基酚标准对照品的峰面积( $Y$ )对相应的浓度( $c$ ,  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )进行线性回归。

1.3.2 方法回收率和精密密度实验 选择浓度为 0.50、5.00、20.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的对乙酰氨基酚标准血浆样品, 进行体内分析方法的回收率和精密密度考察。

1.4 给药方案 按照新的《药品注册管理办法(试行)》有关新药申报资料的技术要求, 研究选择成年、健康家犬 6 条, 体质量 10.5~11.5 kg, 雌雄各半, 由第二军医大学实验动物中心提供, 实验动物使用许可证号: SYXK(沪)2002-0026。家犬随机分成两组(每组 3 只), 采用自身对照、交叉试验设计。家犬禁食过夜(禁食 14 h)后, 对乙酰氨基酚缓释干混悬剂组 3 条受试家犬, 于早上 8:00 用胃管直接插入灌胃给药试验剂

\* [作者简介] 高守红(1975-), 女(汉族), 硕士生

E-mail: shouhonggao@hotmail.com

\* Corresponding author: E-mail: guofan@yahoo.com.cn

剂(1袋,650mg),并用200ml温水冲洗胃管;对乙酰氨基酚控释片组3条对照家犬,于早上8:00以完整片剂直接塞入咽喉部给药对照制剂(1片,650mg),用200ml温水送服,两次交叉试验间隔1周。

1.5 含量测定及血浆样品预处理 分别于给药前及给药后0.25,0.5,1.0,1.5,2.0,3.0,4.0,5.0,6.0,8.0,10.0,15.0和24.0h在家犬一侧前肢静脉取血3ml,置10.0ml肝素化玻璃离心管中,3500 r/min离心5min,所得血浆置-20℃冰箱中冷冻待测。取血浆0.5ml置于1.0ml具塞玻璃离心管中,加乙酸乙酯5.0ml,涡旋振荡3min,于3500 r/min高速离心10min,分取有机层4.0ml,60℃水浴通空气挥干。残留物用流动相150μl溶解,取50μl进样,峰面积外标法定量分析。

1.6 药代动力学参数测定 根据体内对乙酰氨基酚血药浓度实测值由梯形法计算对乙酰氨基酚AUC值,以对乙酰氨基酚控释片(泰诺林)AUC<sub>0-∞</sub>为参照,求算对乙酰氨基酚缓释干混悬剂的相对生物利用度。

1.7 统计学处理 应用新药统计程序NDST5.0对主要药代动力学参数lnC<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, lnAUC<sub>0-∞</sub>进行三因素方差分析。

## 2 结果

2.1 方法学评价 在本实验建立的血浆样品色谱分离条件下,对乙酰氨基酚的保留时间约为5.8min,相应的理论塔板数每米大于3500,血浆中内源性物质不干扰对乙酰氨基酚的测定。血浆标准曲线方程为:Y=100379.24c+3016.31, r=0.9999(n=5),线性范围0.10~20.00μg/ml,最低定量限约为2ng(S/N>2)。低、中、高三种标准血浆样品的方法回收率分别为(104.21±6.57)%、(97.23±4.21)%、(99.57±1.19)%;日内精密度分别为6.30%、4.33%、1.19%(n=5);日间精密度分别为4.48%、6.26%、4.41%(n=5)。

2.2 药代动力学和生物等效性评价 平均血药浓度-时间曲线见图1。血药浓度数据采用3P87程序经计算机自动迭代拟合,以实测值与理论值比较及AIC值判断,结果显示对乙酰氨基酚在家犬体内的药代动力学过程呈一级吸收的二室开放模型,主要药代动力学参数见表1。平均相对生物利用度为(102.58±10.15)% (89.01%~117.64%)。结果表明试验制剂间及交叉周期期间无显著性差异(P>0.05),仅家犬个体间存在差异;进一步对lnC<sub>max</sub>, lnAUC<sub>0-∞</sub>进行双侧t检验,结果表明对乙酰氨基酚缓释干混悬剂和对乙酰氨基酚控释片(泰诺林)具有生物等效性。

## 3 讨论

本实验采用方便、实用的反相高效液相色谱法<sup>[3-5]</sup>,以

乙酸乙酯提取血浆样品,水与甲醇混合物为流动相,测定对乙酰氨基酚缓释干混悬剂,样品制备过程简单,测定方法精密度高、重现性好、专属性强、最低定量限为2ng(S/N>2),药物与血浆中杂质具有较高的分离度,能满足体内低浓度药物检测及药代动力学和生物利用度研究的需要。

6条健康家犬随机交叉单剂量(650mg)口服国产对乙酰氨基酚缓释干混悬剂和进口对乙酰氨基酚控释片(泰诺林)的体内动态过程表明,研制的国产缓释干混悬剂与进口控释片的血药浓度变化趋势基本一致,呈现一级吸收的二室开放模型,达到了所设计的缓释释药特征。

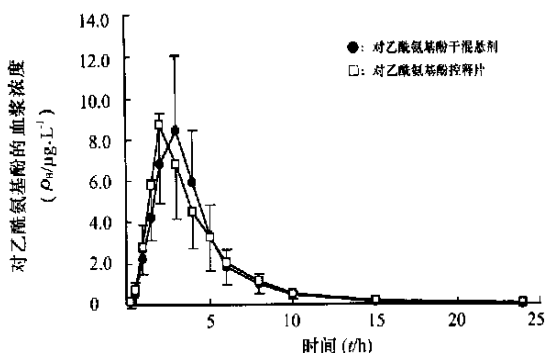


图1 两种对乙酰氨基酚制剂的平均血药浓度-时间曲线

表1 药代动力学参数

参数	对乙酰氨基酚干混悬剂	对乙酰氨基酚控释片
t <sub>1/2</sub> (t/h)	3.26 ± 0.60	2.68 ± 0.45
t <sub>max</sub> (t/h)	2.10 ± 0.50	3.00 ± 0.60
c <sub>max</sub> (μg/ml)	9.09 ± 3.58	8.77 ± 3.40
Cl/F (L·h <sup>-1</sup> )	21.67 ± 9.84	21.89 ± 9.22
AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h·ml <sup>-1</sup> )	34.31 ± 13.54	33.28 ± 12.16
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h·ml <sup>-1</sup> )	34.96 ± 13.46	33.88 ± 12.18
MRT (t/h)	4.65 ± 0.63	4.38 ± 0.28

## 【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会编 中华人民共和国药典(二部) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 206-210
- [2] 陈坚行. 颗粒剂、干混悬剂投药量质控方法探讨[J]. 中国药品标准, 2002, 3(1): 27-28
- [3] 崔景斌, 奚念朱, 蒋新国, 等. HPLC测定对乙酰氨基酚鼻腔滴剂的人体相对生物利用度[J]. 中国药理学杂志, 1998, 23(6): 357-360
- [4] 彭文兴, 闫小华, 李焕德, 等. 对乙酰氨基酚凝胶在人体的药理学和生物利用度[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(2): 56-58
- [5] Yin OQP, Tomlinson B, Chow AHL, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen in Hong Kong Chinese subjects [J]. Int J Pharm, 2001, 222(2): 305-308

【收稿日期】 2004-02-17

【修回日期】 2004-05-10

【本文编辑】 尹 茶