

茶苯海明口崩片的人体药代动力学及相对生物利用度研究

陈文娅, 刘皋林* (第二军医大学长征医院药材科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**比较茶苯海明口崩片和普通市售片的人体内药代动力学及相对生物利用度。**方法:**8名健康志愿者均分为2组,分别为口含单剂量茶苯海明口崩片(25 mg/片)和口服茶苯海明普通市售片(25 mg/片)后,分别服药前和服药后用高效液相色谱法测定血药浓度。色谱条件:色谱柱: Nova-Pak C₁₈(4 μm, 3.9 mm×150 mm),保护柱: Nova-Pak C₁₈(4 μm, 3.9 mm×30 mm),流动相为甲醇:三乙胺缓冲液(磷酸4 ml,三乙胺7 ml,加50%甲醇稀释至1 000 ml,用磷酸调节pH 3.2),流速1.0 ml/min,检测波长225 nm,进样量20 μl,室温。进行口崩片与普通市售片的药代动力学和生物利用度研究。**结果:**茶苯海明在空白血浆中的标准曲线方程: $C=0.0044A+4.745$, $R^2=0.996$,在5~500 ng/ml的浓度范围内线性良好。最低检测限2 ng/ml。平均回收率为(90.55±4.69)%,RSD=0.041%。低、中、高3种浓度的日内RSD分别为9.27%,4.93%,2.95%(n=5)。日间RSD分别为9.97%,3.81%,3.06%(n=5)。取血样3 ml处理后进样,两剂型血药浓度有显著差异,口崩片为:茶苯海明血药浓度-时间曲线下面积(AUC)=(602.04±113.82) ng·h·ml⁻¹,峰浓度(C_{max})=(95.86±21.28) ng·ml⁻¹,达峰时间(T_{Peak})=(1.8±0.32) h,市售片的药代动力学参数为: AUC=(342.73±84.96) ng·h·ml⁻¹, C_{max}=(46.34±10.32) ng·ml⁻¹, T_{Peak}=(2.65±0.24) h,口崩片与普通片的生物利用度的差异有统计学意义(P<0.01),相对生物利用度为175.66%。**结论:**所研制的口崩片能显著提高茶苯海明的生物利用度。

[关键词] 茶苯海明;口崩片;药代动力学;生物利用度**[中图分类号]** R 976 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)04-0424-03**Study on pharmacokinetics and relative bioavailability of rapid oral disintegrating tablet of dimenhydrinate**

CHEN Wen-ya, LIU Gao-lin* (Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To compare the pharmacokinetics and relative bioavailability of rapid oral disintegrating tablet of dimenhydrinate (RODTD) and those of market available tablet of dimenhydrinate (DMH). **Methods:** Eight healthy volunteers were evenly randomized into 2 groups, one group received RODTD (25 mg) and the other received available market tablet of dimenhydrinate (25 mg). The blood levels of DMH were determined by high performance liquid chromatography (HPLC) before and after drug administration in 2 groups. Chromatography conditions were: Nova-Pak C₁₈ as chromatographic column, methanol triethylamine buffer (1:1), flow rate: 1.0 ml/min, detection wavelength: 225 nm, and room temperature. The pharmacokinetics and relative bioavailability of RODTD and market available tablets were investigated. **Results:** The standard curve of DMH in the blank plasma was linear within the range of 5-500 ng/ml, with the regression equation being $C=0.0044A+4.745$ and $R^2=0.996$. The limit of detection was 2 ng/ml; the average recovery rate was (90.55±4.69)% and the RSD was 0.041%. The intra-day derivations of 3 different concentrations (low, middle, and high) of plasma were 9.27%, 4.93%, and 2.95%, respectively (n=5), and the inter-day derivations were 9.97%, 3.81%, and 3.06%, respectively (n=5). Blood samples (3 ml) were subjected to HPLC assay and significant difference was found between the 2 forms of DMH. The pharmacokinetic parameters of RODTD were: AUC=(602.04±113.82) ng·h·ml⁻¹, C_{max}=(95.86±21.28) ng·ml⁻¹, and T_{Peak}=(1.8±0.32) h; the pharmacokinetic parameters of market available tablets were: AUC=(342.73±84.96) ng·h·ml⁻¹, C_{max}=(46.34±10.32) ng·ml⁻¹, and T_{Peak}=(2.65±0.24) h. Statistical analysis showed there was significant difference in the relative bioavailability of 2 forms of DMH(P<0.01). The relative bioavailability of RODTD to market tablet was 175.66%. **Conclusion:** The developed RODTD can obviously increase the relative bioavailability of DMH.

[KEY WORDS] dimenhydrinate; rapid disintegrating tablet in mouth; pharmacokinetics; biological availability

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(4): 424-426]

茶苯海明(dimenhydrinate, DMH)^[1]为一种组胺 H₁受体拮抗剂,口服后吸收迅速且完全,15~60 min起效,作用可持续3~6 h,血浆半衰期4~6 h,血浆蛋白结合率较高,主要在肝脏代谢。主要用其抗晕动症。近年来,为了提高DMH的疗效,国内外已研制了DMH糖胶片^[2]、口含片^[3]、缓释胶囊

剂^[4]、注射剂^[5]、DMH口腔速溶片(简称口崩片)^[6~9]等。口崩片是一种较新的药物剂型,能快速溶于唾液等水性介质,放

[作者简介] 陈文娅,硕士,药师。

* Corresponding author. E-mail: Gaolinliu@sina.com

入口中之后即能被唾液所溶化,不用水或少量水即可吞服,这样便于患者特别是老年人,而且对于在工作时不易获得饮用液体的患者也是非常方便的。本实验观察了 DMH 口崩片与市售普通片在健康志愿者体内的药代动力学和相对生物利用度,旨在为口崩片的临床应用提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂 茶苯海明口腔崩解片(自制,批号 040615)。茶苯海明对照品(上海淮海制药厂,批号 040302)。茶苯海明片(上海淮海制药厂,批号 040121)。甲醇为色谱纯,磷酸、三乙胺等试剂均为化学纯。

1.2 仪器 Waters 600E 液相色谱仪、Waters 600 泵、7725I 进样阀门 Waters 486 紫外检测器(美国 Waters 公司)。800 工作站(中国科学院大连化学物理研究所)。LXJ-II 型离心沉淀机(上海医用分析仪器厂)。ZH-II 型自动漩涡混合器(天津药典标准仪器厂)。

1.3 研究对象 健康男性志愿者 8 人,年龄(22.8 ± 3.2)岁,体质量(65.7 ± 6.2) kg,实验前经全面体检,心、肝、肾功能均正常。受试前 2 周内停用一切药物,受试期间忌烟、酒。受试前填写知情同意书,并报医院伦理委员会批准。

1.4 HPLC 测定血浆茶苯海明

1.4.1 色谱条件 色谱柱: Nova-Pak C_{18} (3.9 mm × 150

mm, 4 μ m, 美国 Waters 公司) 保护柱: Nova-Pak C_{18} (3.9 mm × 30 mm, 4 μ m, 美国 Waters 公司)。流动相: 甲醇: 三乙胺缓冲液 = 1: 1 (pH = 3.2) (三乙胺缓冲液: 取磷酸约 4 ml 与三乙胺约 7 ml, 加 50% 甲醇稀释至 1 000 ml, 用磷酸调节 pH 值至 3.2); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 225 nm; 进样量: 20 μ l; 室温。

1.4.2 试剂的配制 茶苯海明贮备液: 精确称取 105℃ 干燥恒重的茶苯海明适量, 置于 25 ml 容量瓶中, 用甲醇溶解后, 稀释至刻度, 得到浓度为 500 μ g/ml 的贮备液, 置于 -4℃ 的冰箱中保存。DMH 工作液: 取贮备液, 用蒸馏水稀释成 10 μ g/ml 和 1 μ g/ml 的浓度, 置于 4℃ 的冰箱保存。

1.4.3 茶苯海明在入血浆中的标准曲线 于空白血浆 1 ml 共 7 份, 分别加入 DMH 工作液, 使其浓度分别为 5、10、20、50、100、200、500 ng/ml, 血浆按 1.4.5 项下条件处理。

1.4.4 回收率和精密性 各取空白血浆 1 ml, 分别加入 DMH 工作液, 配成低、中、高 (20、50、200 ng/ml) 的标准血浆各 5 批, 按 1.4.5 样品处理项操作测定, 计算含量。与加入的实际浓度比较, 计算方法回收率。

1.4.5 血浆样品的处理 取全血肝素抗凝, 3 500 r/min 离心 15 min。取血浆与饱和硫酸钠按 1: 1 的比例涡漩混合 2 min, 80℃ 水浴 5 min, 于 3 500 r/min 离心 2 min, 取上清液 20 μ l 进样, 在 1.4.1 色谱条件下分析。色谱图见图 1。

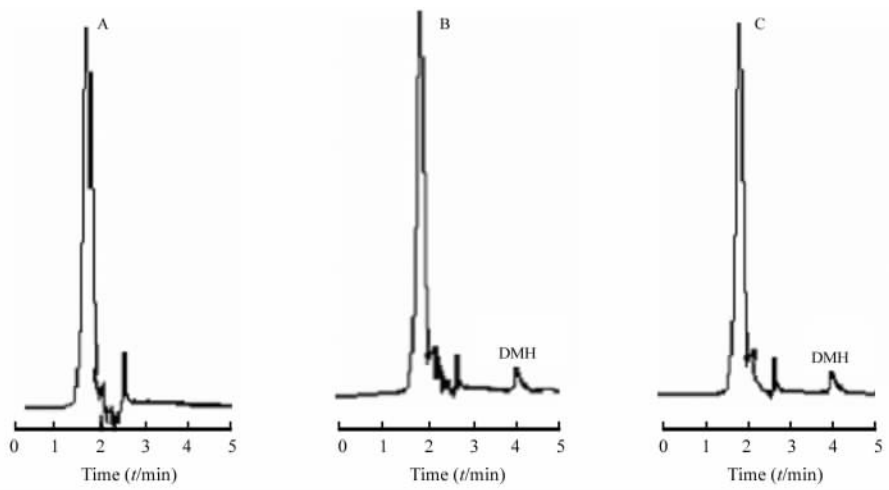


图 1 茶苯海明的 HPLC 图

Fig 1 HPLC chromatograms of dimenhydrinate

A: Blank plasma; B: Plasma of dimenhydrinate standard; C: Plasma of dimenhydrinate sample

1.4.6 体内药物代谢动力学研究 采用随机交叉实验, 将 8 名健康男性志愿者随机分成 2 组, 一组于舌上给自制 DMH 口崩片(剂量为 25 mg, 该剂在唾液中于 15~30 s 内快速溶解), 另一组口服 DMH 普通片剂 25 mg, 同时饮用 100 ml 水。于服药前和服药后选定时间点用埋植于前上臂的留量针采血 3 ml, 置于肝素化试管中, 以 3 500 r/min 离心 15 min, 分离血浆, 置于 -4℃ 的冰箱中保存待测。1 周后两组交换作自身对照。DMH 片剂及自制口溶片的取样时间为 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0

和 12.0 h。取血样 1 ml 按 1.4.5 样品处理项操作, 在 1.4.1 色谱条件下分析。

1.5 数据处理与统计学处理 茶苯海明血药浓度-时间曲线下面积 ($AUC_{0-12 h}$) 用梯形法计算, 实验数据中 C_{max} 、 T_{max} 采用实测值, 其余参数用中国药理学协会制定的 3P87 程序处理。采用 F 检验和双单侧 t 检验对参数进行统计学处理, 计算口崩片的相对生物利用度。

2 结果

2.1 测定茶苯海明的标准曲线 以峰面积 A 对标准血药

浓度 C 作线性拟合,得 DMH 在人血浆中的回归方程: $C = 0.0044A + 4.745, R^2 = 0.996$ 。最低检测浓度 2 ng/ml ,在 $5 \sim 500 \text{ ng/ml}$ 的浓度范围内线性良好。

2.2 回收率和精密度 低、中、高 3 种浓度的回收率分别为 $(93.63 \pm 6.31)\%$ 、 $(83.51 \pm 8.52)\%$ 、 $(94.52 \pm 3.96)\%$,平均回收率为 $(90.55 \pm 4.69)\%$, $RSD = 0.041\%$ 。准确配制低、中、高 3 种浓度的血样,按样品处理项处理后,1 d 内(每隔 2 h 测定 1 次)操作测定 5 批,计算日内精密性(RSD);隔日同样操作测定 1 批,连续测 5 d,计算日间 RSD。结果低、中、高 3 种浓度的日内 RSD 分别为 9.27% 、 4.93% 、 2.95% ($n=5$), 日间 RSD 分别为 9.97% 、 3.81% 、 3.06% ($n=5$)。

2.3 茶苯海明的药代动力学参数 单剂量舌上给予 DMH 口崩片和吞服 DMH 普通片剂的体内血药浓度曲线见图 2。

表 1 茶苯海明口崩片及普通片的药代动力学参数的比较

Table 1 Comparison of pharmacokinetic parameters between market tablet and rapid disintegrating tablet

Index	Rapid disintegrating tablet	Market tablet
AUC($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$)	$602.04 \pm 113.82^{**}$	342.73 ± 84.96
C_{\max} ($\rho_B/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	$138.86 \pm 21.28^{**}$	80.34 ± 10.32
K_e (h^{-1})	0.28 ± 0.79	0.31 ± 0.74
K_a (h^{-1})	$0.93 \pm 0.31^{**}$	0.57 ± 0.66
T_{lag} (t/h)	$0.20 \pm 0.49^*$	0.18 ± 0.62
T_{peak} (t/h)	$1.80 \pm 0.32^{**}$	2.65 ± 0.24
MRT(t/h)	4.31 ± 0.63	4.76 ± 1.87
VRT(h^2)	6.85 ± 2.32	6.35 ± 2.44

AUC: Under the curve; T_{lag} : Lag time; MRT: Mean retention time; VRT: Variance of residence time. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs market tablet group

物利用度为 175.66% ,口崩片的生物利用度显著提高。口崩片达峰时间 T_{peak} 比普通片达峰时间快 0.85 h ,口崩片的 C_{\max} 、 K_a 与市售片相比有极显著性差异($P < 0.01$),而两者体内平均滞留时间 MRT 和平均滞留时间的方差 VRT 之间均无显著性差异。口崩片的吸收速率常数 K_a 值明显高于市售片,说明口崩片吸收快,其可能的原因是药物在口腔通过唾液迅速溶化而被口腔黏膜所吸收,相应的吸收速率常数较大,吸收面积大,首过效应减小,生物利用度也得到了提高。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2005:445-447.
 [2] 邱岳, 庄意冰. 茶苯海明糖胶片的研制[J]. 中国药学杂志, 1998,33:313-315.
 [3] <http://www.sda.gov.cn/otc3p1/h32.htm> [2005-02-06]
 [4] <http://www.china-pharm.com.cn> [2005-02-06]
 [5] <http://www.100md.com> [2005-02-06]
 [6] 郑肖莹. 老人适用的新口腔剂型——不用水的口腔内速溶解片[J]. 中成药, 1996,1:50.
 [7] Abdelbary G, Prinderre P, Eouani C, et al. The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder[J]. Int J Pharm, 2004, 278:423-433.
 [8] 陈岚, 武新安, 张国荣, 等. 口腔速崩片的研制与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22:515-518.
 [9] Sunada H, Bi Y. Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tables[J]. Powder Technol, 2002, 122: 188-198.

[收稿日期] 2005-08-11

[修回日期] 2006-02-27

[本文编辑] 尹茶

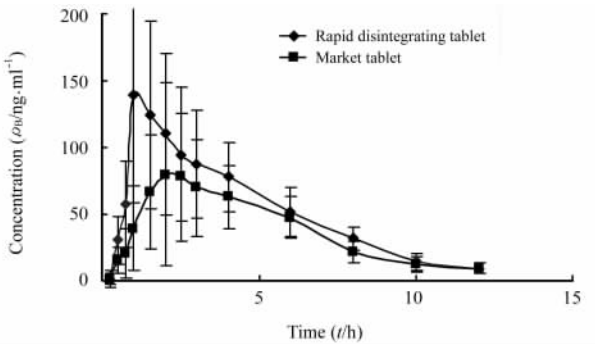


图 2 单剂量给予茶苯海明口崩片与市售片后的药-时曲线

Fig 2 Plasma concentration of dimenhydrinate after single oral administration of rapid disintegrating tablet and market tablet

$n=8, \bar{x} \pm s$

采用 3P87 程序进行药代动力学拟合。以 AIC 法综合判断 DMH 体内药代动力学特征,呈血管外二室模型,同时计算出各种药物动力学参数(表 1),以普通片为对照制剂,计算口崩片相对生物利用度 175.66% 。

从结果可见,健康志愿者予 DMH 口崩片后,血药浓度出现了明显的速释效果,药物的达峰时间为 $(1.80 \pm 0.32) \text{ h}$;而服用普通片后的达峰时间为 $(2.65 \pm 0.24) \text{ h}$,表明基本达到了口腔崩解片的速释效果。

3 讨论

口崩片的设计是药物在口腔内迅速崩解,而使药物通过口腔黏膜及上消化道黏膜吸收,从而提高药物的生物利用度。DMH 口崩片在口腔中 15 s 完全崩解,无沙砾感,口感良好。本实验研究了自制 DMH 口崩片在人体内药代动力学特征,从 AUC 值可算出自制 DMH 口崩片相对于普通市售片的生